

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№6 (62) '2011

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ
ВУЛЬВОАГИНИТ – ТАКТИКА
ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ 15

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ЛЕЧЕНИЮ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО
ОСТЕОПОРОЗА 18

СИНДРОМ ТАЗОВОЙ БОЛИ
ПРИ ВАРИКОЗНОМ
РАСШИРЕНИИ ВЕН
МАЛОГО ТАЗА 58

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН,
ПРООПЕРИРОВАННЫХ НА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ 95

БАРЬЕРНЫЕ МЕТОДЫ
КОНТРАЦЕПЦИИ:
ПРЕИМУЩЕСТВА И
НЕДОСТАТКИ 120

ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ
ГИСТЕРЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 140

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ
АЗИТРОКС И ВАГИКАЛЬ В
ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ
ХЛАМИДИЙНОЙ ЭТИОЛОГИИ 187

Сумамед®

... 20 лет успешной клинической практики

Инфекции,
передающиеся
половым
путем

ТРИ ЛЕГКИХ ШАГА



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

TEVA

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



9 771992 592002 >

НАСЛАЖДАЯСЬ
ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин



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

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

ФУЦИС®

(флуконазол)
таблетки 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг
дисперговані таблетки ДТ 50 мг
розчин для інфузій 0,2%



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2009

- ▶ Доведена клінічна ефективність¹
- ▶ Доведена біоеквівалентність²
- ▶ Виробництво відповідає стандартам WHO GMP³



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

¹ Звіт про результати багатоцентрових клінічних досліджень препарату Фуцис®. 2005, Україна.

² Звіт про результати біоеквівалентності препарату Фуцис®. 2006, Індія.

³ Сертифікат №DC-11/WHO-GMP/2008/2457 від 15.12.2008 р.

Реклама лікарського засобу. Для спеціалістів охорони здоров'я.



Виробник:
«Кузум Хелтхекер ПБТ. ЛТД»
(044) 495 82 88



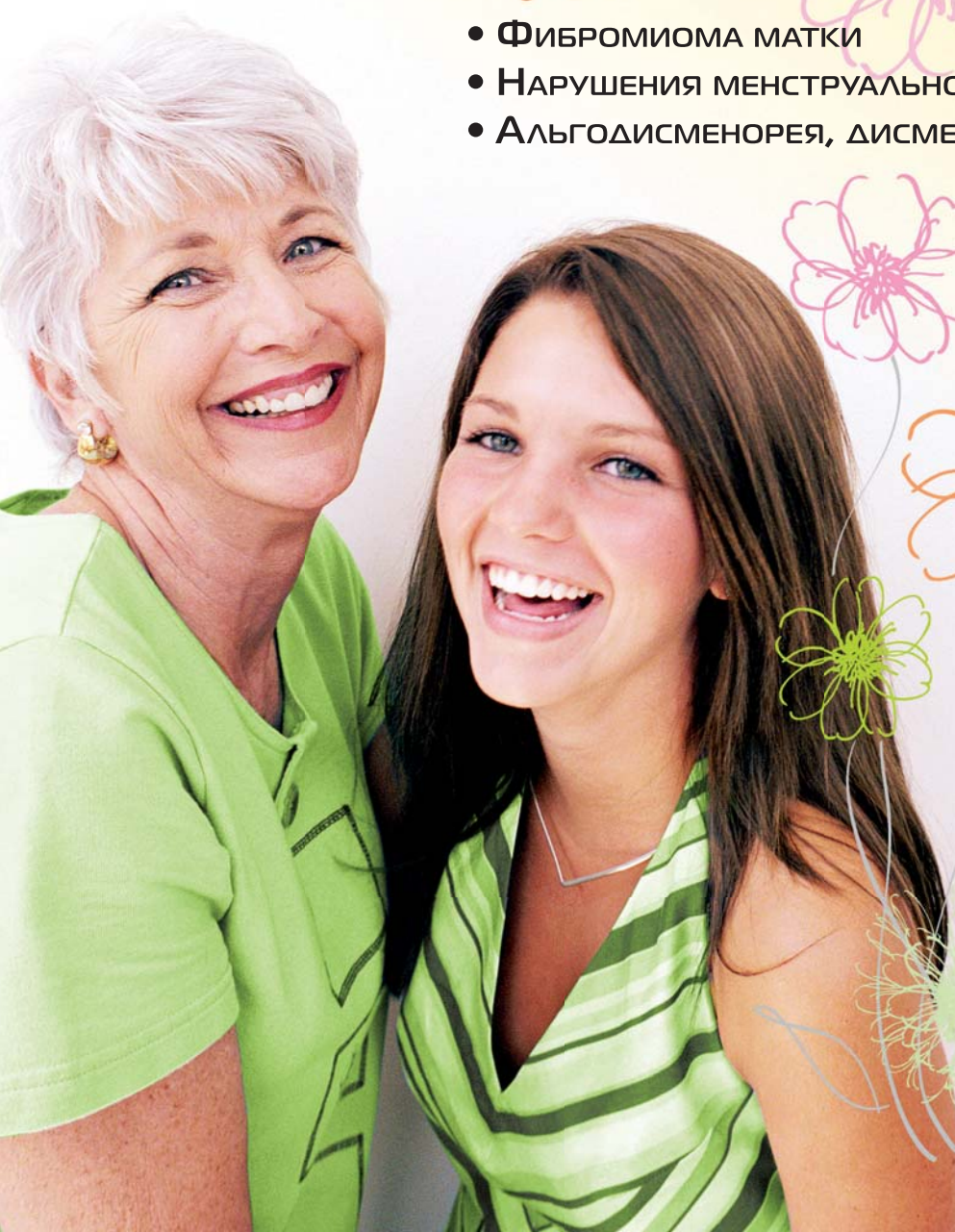
Tazalok™

Тазалок™

– ПРИРОДНЫЙ ПУТЬ
ОТ ЭСТРОГЕННОЙ ДОМИНАНТЫ
К ДОМИНАНТЕ ЗДОРОВЬЯ

ТАЗАЛОК™ ПОКАЗАН ПРИ:

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



NEW

Капли для перорального
применения



Tazalok™
Тазалок™

100 ml

PRO PHARMA

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 6 (62)/2011

УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ
ЖЕНЩИНЫ»

АДРЕС И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.
Тел.: +38(044) 220-15-66, 220-15-67,
230-27-19, +38(067) 233-75-91
E-mail: office@zdr.kiev.ua; woman@d-line.org.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 8000 экз.

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 6 от 15.06.2011 г.

Подписано к печати 29.07.2011 г.

Статьи, публикуемые в журнале
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензированы.
Ответственность за достоверность фактов
и прочих сведений в публикациях несут авторы.
Ответственность за содержание рекламы, а также за
соответствие приводимых в рекламе сведений
требованиям законодательства несут рекламодатели.
Редакция и издатель не несут ответственности
за достоверность информации, опубликованной
в рекламных материалах.
Мнение редакции может не совпадать с мнением
авторов публикации.
Перепечатка материалов только
с письменного разрешения редакции.
При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

Фотовывод и печать

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

- © Министерство здравоохранения Украины, 2011
- © Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика, 2011
- © ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии АМН Украины», 2011
- © Институт стратегических исследований
МЗ Украины, 2011
- © ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»

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

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраинский научно-практический журнал

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

Почетный президент издания

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

Главный научный консультант

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

Главные редакторы

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

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

Научные консультанты

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

Научные редакторы

А. Е. Дубчак
Г.К. Степанковская
Д. О. Бахтиярова
Е. С. Щербинская

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

Д. О. Бахтиярова
Е. С. Щербинская

РЕКЛАМА И ОФОРМЛЕНИЕ

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Попильнюк

РЕКЛАМА И МАРКЕТИНГ

И. Лукавенко

Н. Шипкова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Т. Я. Малацый

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

А. А. Бондаренко

Председатель

редакционной коллегии
В. В. Каминский

Редакционная коллегия

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

СОДЕРЖАНИЕ 6 (62)/2011

ДИСКУССИЯ

- Перинатальная служба в Украине: путь к европейским показателям и стандартам8
Партнерские роды в Украине: осознанная необходимость10

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Комплексна терапія гестаційної варикозної хвороби
В.О. Бенюк, В.І. Медведь, С.Д. Коваль, В.В. Курочка12
Неспецифический вульвовагинит – тактика при неэффективности местного лечения
Е.Н. Гопчук, Н.В. Слинчук15
Современные подходы к лечению постменопаузального остеопороза
Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко18
Доклад «МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ IN VITRO И ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОТЕФЛАЗИДА НА РЕПРОДУКЦИЮ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ»
С.Л. Рыбалко, Ю.И. Порва, Д.Б. Старосила, С.Т. Дядюн, А.В. Руденко, М.П. Завилевич, И.К. Хаецкий24

ПОЛЕЗНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Профілактично-терапевтичні заходи у вагітних з припиненням розвитку ембріона в анамнезі (попереднє повідомлення)
Л.Б. Маркін, О.О. Матвієнко31

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Диеногест в лечении эндометриоза: обзор клинических данных
Andreas D. Ebert, Tina Wilson35
Лечение эндометриоза номегестрола ацетатом (результаты двух предварительных исследований)
П. Доранжон, М. Бюва-Эрбо, Ж. Бюва, Ж.Л. Тома39

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Дисменорея и спазм гладкомышечной ткани – аспекты этиотропной терапии
Е.Н. Гопчук44
Перипартальна кардіоміопатія
Д.О. Гончаренко, Г.М. Жалоба, А.О. Жежер, К.М. Шатрова48
Особенности инфекционных процессов мочевыводящих путей в акушерско-гинекологической практике
И.Ю. Фофанова, А.В. Ледина53
Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовой боли
Н.В. Зароченцева, Л.И. Титченко, Ю.П. Титченко, Н.С. Меньшикова, Е.С. Кашина58
Клінічно-лабораторні паралелі діагностики М. tuberculosis у жінок репродуктивного віку
Н.І. Каленчук, С.П. Польова62

- Метод анкетування при оцінюванні стану сексуального здоров'я жінок менопаузального віку
С.М. Мельников64

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин вне беременности (результаты многоцентрового исследования)
Е.В. Уварова, А.С. Анкирская, Ю.П. Григоренко, З.Х. Кумыкова67

АКУШЕРСТВО

- Клініко-епідеміологічне дослідження поширеності гестаційного цукрового діабету і його факторів ризику серед вагітних
Є.О. Бичкова, Л.Є. Туманова, О.В. Ісламова, Т.В. Дзюбанчук73
Урогенітальні інфекції та мікробіоценоз піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки
О.В. Мілевський, А.Є. Дубчак79
Клінічна ефективність застосування свічок Диклоберл 100 у породілей із епізіотомними ранами та травмами промежини
С.М. Геряк82
Коррекция вагинального дисбиоза с преимущественно микотическим компонентом накануне срочных самопроизвольных родов
М.Е. Шляпников, Г.Н. Кривошеева, О.В. Бренерова, И.С. Кияшко, И.А. Панина87
Морфологічна та імуногістохімічна характеристика плацент жінок із різним йодним забезпеченням під час вагітності
С.О. Герзанич, Т.Д. Задорожна, В.Є. Дашкевич90
Особливості перебігу вагітності у жінок, яким було проведено оперативне втручання на щитоподібній залозі під час гестації
Ю.В. Давидова, Г.В. Федорченко, Л.М. Булик, М.П. Двуліт95

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Эндометрит и амбулаторная терапия – опыт применения фторхинолонов III поколения
Е.Н. Гопчук97
Оптимизация лечения пациенток с кандидозным вульвовагинитом вне и во время беременности
В.Ф. Нагорная, Н.В. Байло, С.В. Николаева102
Експресія рецепторів к стероїдним гормонам и уровень эстрогена и прогестерона в маточных смывах женщин с гиперплазиями эндометрия
Т.Ф. Татарчук, Е.П. Коваленко, Т.Г. Филоненко, А.В. Кубышкин105



ПОЛИЖИНАКС® ПОЛИЖИНАКС® ВИРГО

НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

БАЛАНС между
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ и
БЕРЕЖНЫМ ОТНОШЕНИЕМ
к экосистеме влагалища



надежно и бережно действует при
бактериальном вагините и кандидозе¹



действует на возбудителей наиболее
распространенных инфекций^{2,3}



оказывает противовоспалительное
действие без гормонов²



для лечения и профилактики
послеоперационных и
послеродовых осложнений¹



LABORATOIRE
innotech
INTERNATIONAL

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Полижинакс и Полижинакс Вирго.

2. HAS 2009. Commission de la transparence. Avis du 1er avril 2009. Polygynax® capsule vaginale et Polygynax® Virgo capsule vaginale.

3. 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.

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

СОДЕРЖАНИЕ 6 (62)/2011

Нарушение менструальной функции у юных/молодых женщин после психоэмоциональной стрессовой ситуации
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Н.В. Пивнева, Н.В. Воленко.....110

Ефективність використання препарату Неотризол у комплексному лікуванні змішаних фонових уражень шийки матки
В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, Н.Я. Голюк.....116

Барьерные методы контрацепции: преимущества и недостатки
И.Б. Вовк, Л.М. Новик.....120

Особенности течения воспалительных процессов придатков матки на фоне внутриматочной контрацепции и их эхографические аспекты
Т.В. Лещева.....123

Порівняльні аспекти функціонального стану фетоплацентарного комплексу та тиреоїдної системи у жінок, які багато народжують
Ю.Ю. Ломага.....125

Гіперпродукція антимюллерівського гормону в патогенезі хронічної ановуляції при синдромі полікістозних яєчників
Г.Б. Семенина.....128

Прогностичне значення експресії білка p16INK4a при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях на тлі запальних захворювань шийки матки
Т.Д. Задорожна, І.Б. Вовк, А.О. Калюта, О.І. Пустовалова.....131

ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Клиническое значение применения препарата Транексам для остановки маточного кровотечения в пубертатный период
Е.В. Уварова, И.М. Лободина, Н.М. Веселова.....136

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Гістеректомія у жінок репродуктивного віку: найближчі і віддалені наслідки
Ю.П. Вдовиченко, В.О. Рудь.....140

Комплексная реабилитационная терапия у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза – залог сохранения репродуктивной функции
О.В. Грищенко, А.В. Сторчак, Т.А. Струк.....143

Прогнозування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням
В.К. Чайка, А.В. Чайка, Ю.П. Богослав, О.М. Носенко, І.В. Коктишев, О.В. Зоркова, В.А. Черноус.....152

Патогенетичні аспекти порушень репродуктивного здоров'я при метаболічному синдромі у жінок
Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Касянчук, Н.В. Косей, І.Ю. Ганжій, І.М. Капшук.....155

Репродуктивне здоров'я жінок із генітальним ендометріозом
В.Д. Воробій.....161

Репродуктивна медицина – один з пріоритетів підготовки лікарів загальної практики – сімейних лікарів
Л.Ф. Матюха, Н.Г. Гойда.....163

ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Імунологічні зміни у жінок, інфікованих папіломавірусом людини
В.В. Подольський, А.В. Дербак, В.П. Чернишов.....166

Практические аспекты лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии
С.А. Авраменко, А.Б. Прилуцкая, А.И. Прилуцкий.....173

Роль комбинации системного и местного лечения при трихомониазе
В.В. Панкратов.....178

Папилломавирусная инфекция: лечение и профилактика
В.А. Питыко, И.А. Гузь, О.А. Логинова, Л.А. Лукьянчикова, А.Д. Демиденко.....180

Патогенетичні аспекти лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку
О.М. Козак.....184

Ефективність комплексного застосування препаратів Азитрокс і Вагікаль у лікуванні запальних захворювань шийки матки хламідійної етіології
В.К. Кондратюк, Н.О. Ємець, Н.Д. Коблош, О.І. Пустовалова, Н.Є. Горбань.....187

ОНКОЛОГИЯ

Клиника, морфология и особенности гормонального фона при осложненных и неосложненных опухолевидных процессах яичников
А.Н. Рыбалка, Я.А. Егорова, В.А. Заболотнов, И.А. Хомуленко.....191

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Стан фето- і ембріогенезу у вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією
Е.Л. Торянік, В.В. Гнатюк.....194

Роваміцин®

Спіраміцин

дбайливо піклується про Ваше здоров'я



UA SPI 11.08.01

Р.П. МОЗ України UA/6053/01/01, UA/6053/01/02 від 19.01.2011, UA/6053/02/01 від 28.01.2011.
Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Реклама: лікарський засіб.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

SANOFI 

Перинатальная служба в Украине: путь к европейским показателям и стандартам

Среди восьми глобальных целей Третьего тысячелетия две непосредственно касаются материнства и детства, а именно: до 2015 года достичь снижения материнской смертности на 75% и младенческой смертности на 67% от уровня 1990 года. Серьезные задачи ставит перед врачами и Национальный проект «Нове життя», предложенный Президентом Украины. Одним из этапов достижения поставленных целей является создание в Украине 27 региональных перинатальных центров. Государственному учреждению «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» НАМН Украины в этом проекте принадлежит роль главного республиканского перинатального центра. О предстоящих изменениях и нынешних задачах современной перинатологии мы беседуем с директором Института педиатрии, акушерства и гинекологии, академиком НАМНУ, доктором медицинских наук, заслуженным деятелем науки и техники Украины Юрием Геннадиевичем Антипкиным.

– Создание 27 перинатальных центров – задача не только важная, но и непростая. Готова ли отечественная сфера здравоохранения к такому нововведению?

– Перинатальные центры будут созданы и уже создаются на базе существующих перинатальных учреждений. На сегодня их для такой большой страны, как наша, очень мало. Успешно работают перинатальные центры в Донецке и Житомире, во многих областях есть родовспомогательные учреждения, способные выполнять функции перинатального центра, но лишь после структурной реорганизации, доукомплектации оборудованием и кадрами. Институту педиатрии, акушерства и гинекологии отведена главная роль – организационно-методическая. Мы должны помочь в организации работы перинатальных центров, осуществить совместно с Национальной медицинской академией последипломного образования им. П.Л. Шупика подготовку кадров, передать научно-методические материалы, наработанные нашими специалистами за годы работы.

– То есть, в идеале система охраны здоровья матери и ребенка должна уйти от бытовавшего когда-то стереотипа, предполагающего, что для женщины репродуктивного возраста важны только гинекологическая и акушерская помощь?

– Совершенно верно. Действительно, раньше считалось, что для сохранения здоровья женщины достаточно акушерства и гинекологии. Перинатология – понятие более широкое. Прежде всего, перинатология включает прегравидарную подготовку женщины, то есть, подготовку к беременности. Ни для кого не секрет, что проблемы со здоровьем, которые мы обнаруживаем у беременных, корнями уходят в более ранний период, иногда подростковый и даже детский. Необходимо помнить, что к беременности женщину нужно готовить. Речь идет о своевременной диагностике соматических заболеваний. Если женщина имеет хронические заболевания, ей нельзя беременеть в момент обострения болезни. Необходимо принять все меры, чтобы в период беременности и на момент родов не наступило обострение хронического недуга.

Второй важный аспект перинатологии – ведение беременности. В Украине сегодня доступна качественная медицинская техника, позволяющая диагностировать отклонения в развитии плода. Но, к сожалению, из-за недостаточной

подготовки кадров иногда явные пороки остаются без внимания. Чтобы установить правильный диагноз, врач должен быть опытным и грамотным, а для этого необходимо постоянно повышать свою квалификацию, заниматься самообразованием, получать дополнительную информацию по специальности, проходить тренинги. Специалисты ИПАГ уже сейчас делятся опытом со своими коллегами из других регионов в рамках реализации проекта «Нова якість охорони здоров'я материнства і дитинства». Медицина плода – очень перспективное современное направление и очень нужное. В нашем институте отделение медицины плода работает уже 30 лет и за эти годы нашими специалистами был накоплен колоссальный опыт, которым мы готовы делиться с коллегами. Для кадров в области перинатальной диагностики наши специалисты готовят атлас пороков развития плода. За 30 лет собрана огромная база данных и она, несомненно, поможет менее опытным специалистам ориентироваться в различных сложных ситуациях. Ведь изображение, полученное на ультразвуковом сканере, врачи с разным опытом могут интерпретировать по-разному. Кто-то будет склонен к гипердиагностике, а кто-то не заметит имеющегося порока. Атлас, который мы сейчас готовим к изданию, поможет принять правильное решение. Специалисты в других регионах смогут воспользоваться опытом своих коллег из ИПАГ и будут ориентироваться в вопросах ранней внутриутробной диагностики развития плода.

– Известно, что главной причиной материнской смертности является экстрагенитальная патология. Какие подходы рекомендует применять перинатология в выборе способа родоразрешения?

– Наличие экстрагенитальной патологии (ЭГП), конечно, определяет тактику ведения беременности и родов. Нашим институтом накоплен большой опыт в этом вопросе, так как к нам попадают в основном женщины с тяжелыми формами ЭГП: заболеваниями крови, почек, печени, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, различными опухолями. В некоторых случаях при ЭГП рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения. Но все же большинство женщин с ЭГП могут родить естественным путем. Я убежден, что кесарево сечение нужно выполнять только по медицинским показаниям, но никак не по желанию женщины. Решение – за опытным врачом, знающим, что кесарево сечение оберегает от плохого исхода женщину и ребенка.

– Как в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии организована помощь при врожденных пороках развития?

– Ранняя коррекция врожденных пороков развития – одна из важнейших задач перинатологии. В нашем институте отработана четырехэтапная модель оказания медицинской помощи в случае, если у плода были выявлены какие-либо врожденные отклонения. Чрезвычайно важно то, что все этапы помощи предоставляются в пределах одного перинатального учреждения, которое включает наличие отделения медицины плода, специализированного родильного отделения, неонатальной реанимации и возможности постнатальной реабилитации. На практике происходит следующее: если в период беременности был обнаружен врожденный порок развития, с момента его выявления женщина находится под постоянным медицинским наблюдением. Роды

происходят в перинатальном центре, на них присутствуют четыре специалиста: акушер-гинеколог, терапевт, реаниматолог и детский хирург. Через 10–15 мин после рождения ребенок с выявленной еще во внутриутробный период патологией при возможности ее хирургической коррекции попадает на операционный стол, где ликвидируется имеющийся врожденный порок. Такая оперативная тактика позволяет снизить летальность при врожденных пороках развития в 5–8 раз. В нашем институте в этом отношении очень хорошие показатели, так как созданы все условия для предоставления помощи в соответствии с описанной выше четырехэтапной моделью. Но такие же условия должны быть и в других перинатальных центрах. Ведь сегодня получается следующее: ребенок с врожденным пороком развития, родившийся в какой-либо ЦРБ или городской больнице, должен пережить несколько часов транспортировки в областной центр, где ему проведут необходимую операцию. В таком случае теряется драгоценное время и, к сожалению, драгоценные жизни.

– Что представляет собой постнатальная реабилитация?

– Это один из обязательных элементов организации работы перинатальной службы. Если в период беременности и родов у женщины были какие-либо отклонения, она обязательно нуждается в психологической, соматической, физической реабилитации. Этот аспект перинатальной медицины, к сожалению, пока остается мало затронутой темой в отечественном здравоохранении. Хотя очевидно, что реабилитация является необходимым элементом перинатологии. По опыту мы знаем, что женщины с ЭГП или патологиями беременности передают психологические проблемы, возникающие на фоне медицинских проблем, своему будущему ребенку. Исследования в

области перинатальной психосоматики доказывают, что мы должны думать не только о сохранении жизни матери и ребенка, но и о душе человечка, который родился, а также о психологическом состоянии его мамы. Ведь многие проблемы, возникающие как у матери, так и у ребенка впоследствии, могут уходить корнями в период беременности и родов. Важно учитывать, что стрессы – как физические, например, обострение заболеваний, так и психологические, могут отразиться на ребенке. Поэтому так важна психологическая помощь и реабилитация беременным и уже родившим женщинам. Сейчас и в мире, и в Украине, и, в частности, в нашем институте этой проблеме уделяют все больше внимания.

– Какие программы для повышения квалификации врачей будущих перинатальных центров предлагает Институт педиатрии, акушерства и гинекологии?

– Вместе с Национальной медицинской академией последипломного образования им. П.Л. Шупика наш институт разработал соответствующую концепцию и берет на себя функцию подготовки кадров всех уровней для перинатальных центров. Она осуществляется путем месячных занятий при НМАПО, а также в ходе тренингов, декадных, месячных курсов при ИПАГ. Мы приглашаем к себе специалистов из других областей для участия в тренингах в течение месяца, двух недель, специально организованных выездных циклах занятий. В наших силах – ознакомить с самыми последними разработками в области ведения беременных с сахарным диабетом, заболеваниями эндокринной системы, печени, почек, другими серьезными патологиями. В интересах врачей – принимать активное участие в таких программах. Ведь новая информация – это путь повышения качества работы, что для перинатологии означает сохраненные жизни и здоровье женщин и детей.

Партнерские роды в Украине: осознанная необходимость

Партнерскими родами в столице и большинстве крупных городов Украины уже никого не удивишь. Но еще лет 15 назад отцов или близких родственников, попадавших с роженицей в родильный зал, считали чужаками, а медицинский персонал относился к перспективе присутствия «чужого» человека на родах обузой и фактором риска развития осложнений у роженицы и ребенка, прежде всего – инфекционных. Одноразовый халат и бахилы на будущем папе не казались веским аргументом, а само желание присутствовать на родах скорее воспринималось как прихоть. В то же время, в Европе у женщин, в одиночестве переживающих схватки, могли деликатно поинтересоваться, не мать-одиночка ли она. Теперь в Украине партнерские и семейные роды – такая же реальность, как и в Европейских государствах. О преимуществах присутствия партнера на родах и многих других аспектах работы родильного дома, имеющего статус «Больница, доброжелательная к ребенку», мы расспросили заведующего кафедрой акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А.А.Богomoльца, профессора, доктора медицинских наук Василия Алексеевича Бенюка.

– Василий Алексеевич, клинический родильный дом № 3 в столице первым официально начал практику партнерских родов. Как такое нововведение восприняли Ваши коллеги?

– С большой осторожностью, так как боялись осложнений у рожениц и новорожденных. Со стороны казалось, что родильное отделение с началом практики партнерских родов превращается в «проходной двор». На самом деле, это не так. На роды с женщиной идет только один партнер. Это может быть муж, мама, сестра, подруга. Как правило, поддержать роженицу приходит будущий папа ребенка. В отделение партнер должен войти в одноразовом халате и бахилах. Партнерские роды связаны с большим числом положительных воздействий, чем отрицательных, и в родильном доме № 3 мы поняли это на собственном опыте. Со временем и в других роддомах практика партнерских родов стала повсеместной. Это связано с тем, что присутствие партнера на родах действительно играет огромную положительную роль – руководство родовспомогательных учреждений быстро в этом убедились. Кроме того, это стало требованием времени – все больше женщин и их партнеров хотели в самый ответственный момент жизни оказаться вместе. У нас в клинике частота партнерских родов в последние годы составляет 91–95%.

– Вы говорите о положительных результатах партнерских родов. Расскажите, пожалуйста, об этом подробнее.

– С внедрением партнерских родов у нас значительно снизились показатели родового травматизма, слабости родовой деятельности, частоты кровотечений. В сравнении с 2002 годом, перинатальная смертность снизилась в 2 раза, ранняя неонатальная смертность – в 10 раз. Гнойно-воспалительные заболевания среди новорожденных в 2002 году составляли 1,15%, в 2006 – 0%, в 2010 – 0,05%. Травмы плода в родах уменьшились за этот период в 2 раза. Мы реже стали применять обезболивающие препараты. Сократилось и время пребывания в роддоме. Среднее пребывание беременной на акушерской койке уменьшилось с 6,2 дня в

2002 году до 3,1 дня в 2010 году. На третий день мы сейчас выписываем и после кесарева сечения (конечно, в случае, если у женщины и ребенка нет никаких осложнений). Родов за этот период в клинике стало практически в два раза больше – в 2002 году их было 2467, в 2010 году – 4010.

– Какова роль партнера в процессе родов?

– Во-первых, рядом с женщиной присутствует близкий человек, сознательно готовый разделить неприятные, болезненные ощущения, связанные с родами. Во-вторых, он не пассивен, его задача – помогать. Партнер находится рядом с роженицей в течение схваток, держит ее за руку, гладит живот, ходит вместе с женщиной по залу, если она хочет двигаться. В сам момент родов мы просим партнера выйти. Это объясняется несколькими причинами. Прежде всего, далеко не каждый человек, не имеющий медицинской подготовки, может адекватно воспринять процесс рождения ребенка. Кроме того, существует статистика, которая свидетельствует о том, что около 10% мужчин, наблюдавших процесс, теряют сексуальный интерес к своей супруге. Как только ребенок родился, партнер возвращается в родильный зал, приветствует малыша и его маму. Участие партнера в родах – я имею в виду отца ребенка – имеет огромное значение для дальнейшей жизни. Мужчина видит, какие усилия прилагает женщина для того, чтобы дать жизнь маленькому человеку, он больше ценит свою супругу, он внимательнее и заботливее в общении со своим ребенком. Что касается самих родов, женщина может выбирать удобную для нее позу. Родильные залы у нас оборудованы шведскими стенками, в каждом зале есть гимнастический мяч, стульчик для вертикальных родов, кушетка. От акушерского кресла мы отказались.

– Клинический родильный дом № 3 с 2002 года имеет статус «Больница, доброжелательная к ребенку», который включает не только возможность присутствия на родах партнера...

– Когда ребенок рождается, его укладывают маме на живот. Малыш, попавший в новый, незнакомый мир, чувствует, что его не отрывают от того, кто дал ему жизнь, выносил. Все время в роддоме (а это, как я уже говорил, обычно не более трех дней) женщина находится с малышом в комнате совместного пребывания, их может навещать папа или любой другой родственник, предварительно предупредив об этом персонал отделения. Дети, находясь все время с мамой, более спокойны, лучше развиваются, быстрее начинают держать головку. Прививки малышу мы не делаем без информирования родителей, и сама мама как перед, так и во время родов, получает минимум медикаментов. Статус «Больница, доброжелательная к ребенку» предполагает, что все, что происходит в стенах родильного зала и во время пребывания у нас мамы с малышом, делается максимально естественно, с минимальными вмешательствами. Задача врача – помочь женщине в родах, и чем квалифицированнее специалисты, тем более светлыми будут воспоминания женщины о рождении ребенка, и тем меньше рисков как для роженицы, так и для младенца.

– В случае кесарева сечения естественно партнер не присутствует в операционной. Но все же даже в такой ситуации ему отводится определенная роль?

ДИСКУССИЯ

– Обязательно. Рядом с операционной у нас есть отдельная комната, где будущий папа ожидает рождения ребенка. Буквально через несколько минут после рождения малыша приносят счастливому родителю, укладывают на грудь. Бывает, что после кесарева сечения ребенка «встречает» в такой комнате бабушка или сестра роженицы – все зависит от ситуации. Ориентируясь на проведение партнерских родов и совместное пребывание мамы с новорожденным в палате, в роддоме пришлось общие родильные залы заменить на индивидуальные. Сейчас их у нас 10, мы постарались оформить их по-разному, чтобы создать более домашнюю обстановку – естественно в той мере, в какой это возможно при соблюдении санитарных и гигиенических норм. В среднем в сутки рожают около 20 женщин. В послечернобыльский период их число едва достигало 5–6, а еще раньше принимали по 30 родов в сутки. В родильном зале одновременно рожали две-три женщины. Ни о каком присутствии партнера не было речи. Новорожденных, как все мы помним, забирали в отдельный зал и приносили мамам по часам на кормление. Не удивительно, что в таких

условиях в детском зале стоял плач. Сейчас малыши с мамами, они спокойны, спят, не плачут, мамы кормят их по требованию. Так что все нововведения, которые позволили нашему роддому получить статус «Больница, доброжелательная к ребенку», действительно идут на пользу и роженицам, и новорожденным.

– В роддоме № 3, о котором идет речь, медицинский персонал уже давно оценил преимущества партнерских родов. Можно ли сказать то же самое о других родо-вспомогательных учреждениях, о различных регионах страны?

– Врачи уже давно не сопротивляются идее партнерских родов, так как они доказали свои положительные стороны. Должен отметить, что присутствие партнера играет также некую дисциплинирующую роль. Благодаря тому, что рядом с роженицей находится близкий ей человек, медицинский персонал не может позволить себе быть невнимательным к женщине. Для качества медицинской услуги это очень важно.

Комплексна терапія гестаційної варикозної хвороби

В.О. Бенюк, В.І. Медведь, С.Д. Коваль, В.В. Курочка

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

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

Застосування комплексної терапії є ефективним методом гестаційної варикозної хвороби в III триместрі вагітності (в терміні 33–38 тиж) і сприяє профілактиці тромбофілічних ускладнень. Застосування Діофлану, який входить до складу комплексної терапії, не має протипоказань в період вагітності. Зручність застосування, зменшення таких проявів, як набряк, почервоніння, біль, парестезії, свербіж, сухість шкірних покривів, визначають пріоритетність використання комплексної терапії при лікуванні гестаційної варикозної хвороби в період вагітності.

Ключові слова: гестаційна варикозна хвороба, компресія, Діофлан.

Одним з найбільш поширених захворювань судинної системи людини є варикозне розширення вен (ВРВ), що у жінок зустрічається в 4 рази частіше, ніж у чоловіків. Початок захворювання у 90–96% жінок зумовлений вагітністю та пологами, хвороба швидко прогресує протягом вагітності. У 36,3% жінок клінічні ознаки ураження вен з'являються у I триместрі вагітності, у 60% – у II та в 3,7% – у III триместрі. З кожною наступною вагітністю ступінь ВРВ зростає [3, 4].

Висока частота (від 20 до 40%) варикозної хвороби (ВХ) у вагітних і породілей пояснюється збільшенням маси циркулюючої крові, хвилинного об'єму серця, підвищенням венозного тиску, уповільненням швидкості кровообігу в нижніх кінцівках, гормонального перебудовою організму, зміною мікроциркуляції та гемостазу. Згідно з даними літератури вважають причиною розвитку ВХ слабкість м'язової стінки вен та неповноцінність судинних клапанів [1, 5].

Суттєве значення мають ускладнення ВХ, серед яких пріоритетним є варикоз вен матки, що сприяє розвитку кровотеч у третій період пологів, гнійно-септичним ускладненням у післяпологовий період та тромбоемболіям. ВРВ матки поєднується із зовнішнім варикозом у 66% випадків [7]. Проблема ВРВ нижніх кінцівок і вен басейну малого таза, пов'язаними з вагітністю та пологами, залишається дискусійною та не вирішеною. У літературі описані різні аспекти етіології та патогенезу, клініки, діагностики та лікування даної патології.

Для профілактики та лікування гестаційної варикозної хвороби з чинниками ризику тромбоемболічних ускладнень доцільним є застосування компресійної терапії та вено-тонічних засобів. Компресійна терапія спрямована на зменшення діаметра вен, підвищення тканинного тиску, збільшення фібринолітичної активності крові за рахунок інтенсивної продукції тканинного активатора плазміногену та компресію міжм'язових венозних сплетень і перфорантних вен [2, 6]. Вено-тоніки загальної дії, змінюючи співвідношення пре- і посткапілярного опору, створюють фізіологічні передумови до переважання фільтрації над абсорбцією, що є небажаним для організму вагітної [3].

Мета роботи: оцінити ефективність комплексної профілактичної терапії ускладнень гестаційної варикозної хвороби.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для рандомізованого дослідження відібрано 60 вагітних з венозною недостатністю II–III стадії важкості, яким з ліку-

вально-профілактичною метою застосовували комплексну терапію. Ми призначали вагітним в термінах 33–37 тиж компресійну терапію помірного ступеня 23–32 мм рт.ст. та пероральний капіляростимулювальний засіб Діофлан по 1 таблетці (500 мг) 2 рази на добу. Курс лікування залежно від ступеня важкості складав 3–4 тиж.

Діофлан («Arterium») містить діосмін та гесперидин (суміш флавоноїдів), що забезпечує активну абсорбцію та швидкий початок дії препарату. Фармакотерапевтичний ефект Діофлану зумовлений не лише вено-тонічною та ангіопротекторною дією, але й іншими біологічними властивостями, що діють на різні ланки патогенезу венозної недостатності. Діофлан підвищує венозний тонус, зменшує розтяжимість вен та веностаз, поліпшує мікроциркуляцію, зменшує проникність капілярів і підвищує їх резистентність, поліпшує лімфатичний дренаж та збільшує лімфатичний відтік. Препарат зменшує взаємодію лейкоцитів і ендотелію, адгезію лейкоцитів у посткапілярних венулах, що в свою чергу знижує ушкоджуючу дію медіаторів запалення на стінки вен і стулки клапанів вен. Режим дозування Діофлану доступний для застосування в домашніх умовах. Діофлан не спричиняє системних реакцій, а його застосування не супроводжується розвитком побічних реакцій.

До початку лікування та після його закінчення оцінювали клінічні прояви хвороби: наявність важкості в ногах; біль за ходом вени; набряки; парестезії та судороги; еритема та загальний вигляд кінцівок. Клінічний контроль проводили за даними загального аналізу крові та показниками системи гемостазу (гематокрит, активований частковий тромбопластиновий час, протромбіновий індекс, тромбіновий час, анти-тромбін III, фібриноген, тромбоцити, швидкість агрегації тромбоцитів). З метою діагностики ВРВ малого таза, що виникло під час вагітності, на 33-му тижні вагітності та після курсу лікування (на 38-му тижні), проводили жінкам групи спостереження доплерометрію внутрішніх здухвинних вен зі спектральним аналізом. Досліджувалися такі параметри кровотоку: середня швидкість кровотоку (СШК), см/с; діаметр поперечного перерізу (ДПП), см; площа поперечного перерізу (ППП), см²; об'єм кровотоку (ОК), мл/хв.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік у обстежуваної групи жінок склав 32,3±4,4 року. За анамнестичними даними спадкова схильність до ВХ спостерігалася у 46% жінок. Оцінюючи репродуктивну функцію обстежуваної групи, слід зазначити, що 71% жінок повторнонароджуючі. Серед них 20% жінок народили шляхом операції кесарева розтину, 3,3% – шляхом операції накладання акушерських щипців, 5% випадків – передчасні пологи.

Усім жінкам, крім традиційного обстеження проводили фізикальний огляд уражених кінцівок, оцінювали перебіг гестаційної ВХ (ГВХ) на 33-му і на 38-му тижні вагітності за спеціально розробленою анкетой, куди було включено такі показники: виникнення спонтанного болю, болючість при пальпації за ходом вен, наявність набряку, обмеження функції кінцівки, пов'язане з ГВХ, почуття «важкості» в ураженій кінцівці, парестезії і судороги, наявність еритеми, за-

Таблиця 1

Стан системи гемостазу у обстежених жінок з ГВХ

Параметри	До лікування	Після лікування
Гематокрит, %	40,3±1,1	41,1±1,2
Активований частковий тромбопластичний час (АЧТЧ), с	38,8±1,6	36,9±1,1
Протромбіновий індекс, %	90,2±1,5	91,2±1,3
Тромбіновий час, с	17,6±1,2	17,7±1,2
Антитромбін III, г/л	0,12±0,01	0,13±0,02
Фібриноген, г/л	3,9±0,2	3,8±0,2
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	270,2±5,2	268,7±5,1
Швидкість агрегації тромбоцитів, %	22,1±1,4	21,8±1,3

Таблиця 2

Середня швидкість кровотоку в здухвинних венах

Здухвинні вени	СШК, см/с	33 тиж	38 тиж
Права внутрішня	3,2-5,0	37,5%	30%
	5,1-10,0	20%	30%
	10,1-15,0	30%	20%
	15,1-30,0	12,5%	20%
Ліва внутрішня	2,3-5,0	40%	30%
	5,1-10,0	47,5%	57,5%
	10,1-15,0	12,5%	12,5%

Таблиця 3

Діаметр поперечного перерізу здухвинних вен

Здухвинні вени	ДПП, см	33 тиж	38 тиж
Права внутрішня	0,4	17,5%	17,5%
	0,5	47,5%	70%
	0,6	30%	12,5%
	0,7	5%	2,5%
Ліва внутрішня	0,4	12,5%	30%
	0,5	57,5%	67,5%
	0,6	30%	-

Таблиця 4

Об'єм кровотоку в здухвинних венах

Здухвинні вени	ОК, мл/хв	33 тиж	38 тиж
Права внутрішня	31-50	40%	35%
	51-100	20%	42,5%
	101-150	2,5%	12,5%
	151-200	27,5%	10%
	301-331	10%	-
Ліва внутрішня	28-50	20%	27,5%
	51-100	52,5%	30%
	101-150	20%	37,5%
	151-260	7,5%	5%

Таблиця 5

Площа поперечного перерізу здухвинних вен

Здухвинні вени	ППП, см ²	33 тиж	38 тиж
Права внутрішня	0,1-0,15	20%	30%
	0,16-0,2	42,5%	42,5%
	0,21-0,25	27,5%	17,5%
	0,31-0,4	10%	10%
Ліва внутрішня	0,1-0,15	12,5%	2,5%
	0,16-0,2	12,5%	30%
	0,21-0,25	50%	47,5%
	0,26-0,4	25%	20%

гальний стан шкірних покривів, свербіж. Кожний параметр оцінювали за чотирьохбальною шкалою. Крім цього, всім жінкам обстежуваної групи проводили клінічний аналіз крові та гемостазіограму у відповідні терміни вагітності.

У результаті проведеного дослідження встановили, що вагітні, які застосовували комплексну терапію, відзначали відсутність або зменшення спонтанного болю в ураженій кінцівці: у 62% практично відсутня болючість при пальпації та у 88% еритематозне почервоніння за ходом вен, у 48,5% жінок зменшився набряк кінцівок, що підтверджено зменшенням обсягу кінцівки в ділянці гомілки в середньому з 40,3 см до 34,5 см. Зменшувалися такі суб'єктивні прояви ГВХ, як почуття важкості в кінцівках – у 56%, парестезії – у 91%, судоми – у 88% жінок групи спостереження. 86,5% вагітних з ГВХ відзначали поліпшення загального стану шкірних покривів ураженої кінцівки, 94,5% обстежуваних зазначили зменшення або відсутність свербіжу шкіри в ділянці ураження. У цілому, суб'єктивне поліпшення стану кінцівки відзначили 98,5% жінок групи спостереження через 7–10 днів після проведеного курсу лікування.

Усі пацієнтки, що проходили курс лікувально-профілактичної терапії, задовільно перенесли лікування, алергічних реакцій не спостерігалось.

Результати обстеження системи гемостазу вагітних до та після лікування наведено в табл. 1.

Аналіз показників системи гемостазу до і після проведеного курсу лікування не виявив істотних змін у параметрах коагуляції.

Нами проведено аналіз дослідження параметрів кровотоку в правій та лівій внутрішніх здухвинних венах – середньої швидкості кровотоку (СШК), діаметра поперечного перерізу (ДПП), обсягу кровотоку (ОК) і площі поперечного перерізу (ППП) – на 33-му (до лікування) та 38-му тижнях вагітності (після лікування). Слід зазначити, що показники середньої швидкості кровотоку в межах норми діагностовано в 42,5% жінок в правій здухвинній вені, в 12,5% обстежуваних в лівій здухвинній вені (табл. 2).

Після проведеного лікування СШК у правій здухвинній вені нормалізувалася у 5% жінок обстежуваної групи; в лівій здухвинній вені показники СШК мали тільки тенденцію до прискорення.

Діаметр поперечного перерізу (ДПП) правої внутрішньої здухвинної вени в межах норми 0,5 см відзначався у 47,5% обстежуваних жінок, лівої внутрішньої здухвинної вени – у 57,5% (табл. 3).

На 38-му тижні вагітності ДПП правої внутрішньої здухвинної вени в межах норми діагностовано у 70% (контроль 47,5%), лівої здухвинної вени – в 67,5% (контроль 57,5%).

Аналіз результатів, представлених в табл. 4, виявив, що об'єм кровотоку 30–100 мл/хв у правій здухвинній вені спостерігався у 60% вагітних, у лівій – в 72,5%. Об'єм кровотоку

в правой здухвинній вені після лікування збільшився у 17,5%; у лівій здухвинній вені зменшився у 15%. ОК у здухвинних венах на 38-му тижні вагітності після лікування нормалізувався в 5%.

Площа поперечного перерізу (ППП) на 33-му тижні 0,16–0,2 см² у правій здухвинній вені відзначалася у 42,5%; 0,21–0,25 см² у лівій здухвинній вені в 50% (табл. 5).

Після лікування ППП у правій здухвинній вені 0,16–0,2 см² у 42,5% обстежуваних жінок, 0,21–0,25 см² у лівій здухвинній вені у 47,5%. ППП на 33-му тижні вагітності в правій здухвинній вені менше, ніж у лівій. На 38-му тижні ППП збільшилася в правій здухвинній вені в 5%, у лівій – в 22,5%.

Аналіз результатів ультразвукового дослідження вен малого таза з ефектом Доплера є доцільним для ранньої діагностики варикозної дилатації вен у вагітних, що дозволить вчасно почати компресійну терапію з використанням венотоніків і буде сприяти профілактиці можливих ускладнень надалі.

ВИСНОВКИ

Застосування запропонованої комплексної терапії є ефективним методом лікування ГВХ у III триместрі вагітності (в термінах 33–37 тиж) та сприяє профілактиці тромбофілічних ускладнень. Застосування Діофлану, який входить до складу комплексної терапії, не має протипоказань під час вагітності, на відміну від більшості таблетованих форм венотоніків, оскільки практично не має системного впливу. Легкість застосування, зменшення таких проявів, як набряк, почервоніння, біль, парестезії, свербіж, сухість шкірних покривів, визначають пріоритетність використання комплексної терапії при лікуванні та профілактиці ускладнень гестаційної варикозної хвороби під час вагітності.

Комплексная терапия гестационной варикозной болезни

В.А. Бенюк, В.И. Медведь, С.Д. Коваль, В.В. Курочка

Применение комплексной терапии является эффективным методом лечения гестационной варикозной болезни в III триместре беременности (в сроке 33–38 нед) и способствует профилактике

тромбофилических осложнений. Применение Діофлана, который входит в состав комплексной терапии, не имеет противопоказаний во время беременности. Удобство применения, уменьшение таких проявлений, как отек, покраснение, боль, парестезии, зуд, сухость кожных покровов, определяют приоритетность использования комплексной терапии при лечении гестационной варикозной болезни во время беременности.

Ключевые слова: гестационная варикозная болезнь, компрессия, Діофлан.

Complex therapy of gestational varicose illness V. Benyuk, V. Medvid, S. Koval, V. Kurochka

Application of complex therapy is effective method of gestational varicose illness treatment and promotes preventive maintenance of thrombotic complications. Application of Dioflan which enters in the complement of complex therapy practically has no contra-indications in the postnatal period, unlike the majority of venotonic tablet forms, as it doesn't render considerable system influence that allows to apply it in a lactation. Easiness in application, the reduction of such displays as a hypostasis, reddening, pain, paresthesias, the itch, dryness of integuments do its application almost irreplaceable at gestational varicose illness treatment of complex therapy the postnatal period.

Key words: gestational varicose illness, compression, Dioflan.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенюк В.О., Медведь В.И. та співавт. Профілактика ускладнень варикозної хвороби в породілей // Здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (54). – С. 84–87.
2. Кириченко А.И. Варикозная болезнь: когда и как лечить? // Новый мед. журнал. – 1996. – № 1–2. – С. 3–7.
3. Кириченко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А. Хроническая венозная недостаточность с точки зрения врача общей практики // Русский мед. журнал. – 1998. – Т. 6, № 8 (68). – С. 516–522.
4. Кудыкин М.Н., Клецкин А.Э., Качалина Т.С., Сюбаева Р.И. та соавт. Профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбофилических осложнений и хронических заболеваний вен нижних конечностей у беременных // Репродуктивное здоровье женщины. – 2011. – № 3. – С. 88–91.
5. Медведь В.И., Данилюк О.О. Топічна терапія варикозної хвороби та хронічної венозної недостатності у вагітних // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5. – С. 62–64.
6. Савельев В.С. Современные направления в хирургическом лечении хронической венозной недостаточности. // Флебология. – 1996. – № 1. – С. 5–7.
7. Bauersachs J., Fleming I., Busse R. Pathophysiology of chronic venous insufficiency // Phlebology. – 1996. – № 11. – Р. 16–22.

Неспецифический вульвовагинит — тактика при неэффективности местного лечения

Е.Н. Гопчук, Н.В. Слинчук

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
Женская консультация ЦРП Печерского района, г. Киев

Неспецифический вульвовагинит является одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. Самолечение, в особенности местными лекарственными формами, активно рекомендуемыми в аптеках, является одной из проблем цивилизации, снижающее возможности рациональной и своевременной терапии, в связи с изменением реакции организма на препараты, что в том числе приводит к дисбалансу микробиоценоза влагалища. Оптимальными препаратами в амбулаторной практике при лечении неспецифических инфекций урогенитального тракта являются фторхинолоны. На основании проведенного исследования мы пришли к выводу об эффективности использования препарата Ципролет в терапии неспецифического вульвовагинита при неэффективности местной терапии.

Ключевые слова: Ципролет, ципрофлоксацин, лечение, вульвовагинит.

В настоящее время среди всех инфекций влагалища неспецифический вульвовагинит занимает второе место и является одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью [2, 3]. Как известно, существуют достаточно сильные защитные механизмы, которые препятствуют при их нормальном состоянии внедрению микроорганизмов в подлежащие ткани, ограничивают и нередко ликвидируют воспалительный процесс (нормальная структура кожи и слизистой оболочки, конкурентное взаимодействие патогенных микроорганизмов с бактериями нормальной микрофлоры влагалища, фагоцитоз, иммунологическая реакция и др.), pH влагалищного содержимого в пределах 4–4,5, нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, эозинофильные гранулоциты, лимфоциты, моноциты и др. При неблагоприятных условиях происходит разбалансировка защитных механизмов, что приводит к возникновению инфекционного процесса в открытой влагалищной экосистеме.

По нашему мнению, такая распространенность вульвовагинитов связана с рядом причин, определяющих особенности инфекционных процессов в современных условиях, а именно:

- возрастание роли условно-патогенных возбудителей;
- развитие лекарственной устойчивости к большинству антибиотиков;
- изменение иммунологической реактивности и общей алергизацией организма;
- ранее начало половой жизни;
- стрессы, несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем и другими веществами;
- распространенность самолечения;
- наличие экстрагенитальной патологии.

Авитаминоз, недостаточное и неправильное питание, частые психические стрессы, воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, применение активных системных препаратов приводят к изменению иммунологической реактивности организма, препятствуя его мобилизации на борьбу с инфекцией. Самолечение, в особенности лекарственными средствами для местного применения, активно рекомендуемыми в аптеках, является одной из издержек цивилизации, снижающее возможности рациональной и своевременной терапии, в связи с изменением реакции организма на препараты, что в том числе приводит к дисбалансу микробиоценоза влагалища.

В настоящее время вульвовагиниты редко вызывает один возбудитель, как правило, это бактериальные миксты или сочетания бактерий с вирусами и инфектами другой природы (грибы, простейшие, внутриклеточные паразиты). Особенности течения смешанных вагинальных инфекций определяется взаимодействием различных возбудителей, приводящих к угнетению или стимуляции одного вида микроорганизма другим.

Заболевания, имеющие смешанную этиологию, обладают рецидивирующим течением, зачастую применение только местных лекарственных форм для санации влагалища недостаточно, что вызывает рецидивы заболевания.

Диагностика вульвовагинита проста и предполагает гинекологический осмотр, бактериоскопическое и культуральное исследование, анализ мочи для исключения инфекций мочевых путей, консультацию смежных специалистов.

В последние годы, в связи с чрезвычайно широким и бесконтрольным применением антибиотиков развилась лекарственная устойчивость ко многим из них, что создает большие сложности в лечении пациенток с воспалительными процессами. При лечении вульвовагинитов, в особенности рецидивирующих, главная роль отводится не лекарственным препаратам, а мероприятиям по восстановлению нормального микробиоценоза слизистых оболочек организма, в частности, половых путей — устранение запоров, нормализация анатомической структуры родового канала, лечение сопутствующей экстрагенитальной патологии, восстановление обмена веществ и нормализация питания, регулярное профилактическое наблюдение. Однако все перечисленные мероприятия могут иметь место после качественной санации женщины совместно со всеми половыми партнерами.

В настоящее время в лечении больных с вульвовагинитами безусловно важное значение имеет выбор метода терапии, который определяется клиническим течением заболевания, результатами микробиологического исследования (микроскопия мазков, и/или культуральное исследование), особенностями действия лекарственного средства, показаниями и противопоказаниями, возможностью приобретения препарата.

Существуют два основных пути введения лекарственных средств: системный, когда препарат вводят per os, внутримышечно или внутривенно; локальный (внутривагинальный, ректальный в форме кремов, мазей и т.д.). При неэффективности местной терапии, частых рецидивах заболевания, необходимости лечения полового партнера оправданным и необходимым является системный путь введения антибактериального препарата.

Наиболее оптимальными препаратами в амбулаторной практике при лечении неспецифических инфекций мочевого тракта являются фторхинолоны, защищенные аминопенициллины или пероральные цефалоспорины II поколения. Преимуществом фторхинолонов является высокая активность в отношении основных возбудителей заболевания, высокие концентрации в тканях, удобство дозирования и хорошая переносимость.

Эффективным препаратом из группы фторхинолонов является Ципролет — ципрофлоксацин, таблетки 250 и 500 мг, покрытые оболочкой (1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хиолин карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат). Механизм действия ципрофлоксацина связан с воздействием на ДНК-гиразу (топоизомеразу) бактерий, играющую важную роль в репродукции бактериальной ДНК. Ципрофлокса-

цин оказывает быстрое бактерицидное действие на микроорганизмы, находящиеся как в стадии покоя, так и размножения. Спектр действия ципрофлоксацина включает следующие виды грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (индолположительные и индолотрицательные), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*. Ципрофлоксацин эффективен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы. Чувствительность к ципрофлоксацину варьирует у: *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*. Чаще всего резистентны: *Streptococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*. Анаэробы за некоторым исключением умеренно чувствительны (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) или устойчивы (*Bacteroides*).

Резистентность к ципрофлоксацину вырабатывается медленно и постепенно, плазмидная резистентность отсутствует. Ципрофлоксацин активен в отношении возбудителей, резистентных, например, к бета-лактамам антибиотикам, аминогликозидам или тетрациклинам.

Ципрофлоксацин быстро и хорошо всасывается после приема препарата (биодоступность составляет 70–80%). Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60–90 мин. Объем распределения – 2–3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительно (20–40%). Ципрофлоксацин хорошо проникает в органы и ткани, примерно через 2 ч после приема внутрь он обнаруживается в тканях и биологических жидкостях организма во много раз в более высоких концентрациях, чем в сыворотке крови.

Ципрофлоксацин выводится из организма в основном в неизменном виде, главным образом через почки. Период полувыведения из плазмы как после приема внутрь, так и после внутривенного введения, составляет от 3 до 5 ч. Противопоказаниями к применению препарата является повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и к другим фторхинолонам, беременность, кормление грудью, детский и подростковый возраст. У больных пожилого возраста ципрофлоксацин следует применять с осторожностью. Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует назначать только по жизненным показаниям. Во время лечения ципрофлоксацином необходима адекватная гидратация для профилактики возможной кристаллурии.

Рекомендуемые дозы при неосложненных инфекциях мочеполового тракта 250–500 мг 2 раза в день. Длительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического течения и результатов бактериологического исследования. Препарат хорошо переносится больными, эффективен и удобен в применении.

Под нашим наблюдением находились 30 женщин репродуктивного возраста с рецидивирующими неспецифическими вульвовагинитами, получавшие предварительно лечение местными антисептическими препаратами без терапевтического эффекта.

Всем женщинам был назначен препарат Ципролет в дозе 250 мг 2 раза в день перорально, 5 дней на фоне симптоматической терапии и лечения полового партнера. Женщин обследовали двукратно через 4 и 8 нед после окончания лечения.

При обследовании через 4 нед микробиологически излеченными оказались 99% женщин. Побочные эффекты во время терапии отмечены у 6% женщин (диспепсические явления, головная боль). По нашим данным, клиническая эффективность препарата при вульвовагинитах составила 94,7%. Число рецидивов колебалось от 4% до 10%, что в основном было связано с наличием

экстрагенитальной патологии. Данный результат не зависел от чувствительности к антибиотикам. По окончании основного курса терапии всем женщинам были назначены мероприятия по восстановлению микробиоценоза половых путей, консультация смежных специалистов и нормализация режима труда и отдыха, контроль санации полового партнера.

ВЫВОДЫ

В каждом конкретном случае при лечении патологического процесса врач должен решить, какие пути введения препарата предпочтительны, что зависит от стадии процесса, общего состояния женщины, наличия или отсутствия экстрагенитальной патологии, противопоказаний к тому или другому виду лечения, результатов дополнительных методов исследования. На основании проведенного исследования мы пришли к выводу об эффективности использования препарата Ципролет в терапии неспецифического вульвовагинита. Соотношение цены и качества препарата, эффективность назначения коротким курсом делает его одним из препаратов выбора в лечении женщин с рецидивирующими вульвовагинитами при неэффективности местной терапии.

Неспецифічний вульвовагініт – тактика при неефективності місцевого лікування

О.М. Голчук, Н.В. Слінчук

Неспецифічний вульвовагініт є однією з найбільш частих причин звернення жінок за медичною допомогою. Самолікування, особливо місцевими лікарськими формами, легко рекомендованими в аптеках, є однією з проблем цивілізації, що знижує можливості раціональної та своєчасної терапії, у зв'язку зі зміною реакції організму на препарати, що в тому числі призводить до дисбалансу мікробіоценозу піхви. Оптиміальними препаратами в амбулаторній практиці при лікуванні неспецифічних інфекцій сечостатевого тракту є фторхінолони. На підставі проведеного дослідження ми дійшли висновку про ефективність використання препарату Ципролет в терапії неспецифічного вульвовагініту при неефективності місцевої терапії.

Ключові слова: ципрофлоксацин, Ципролет, лікування, вульвовагініт.

Nonspecific vulvovaginitis – a tactic with the ineffectiveness of local treatment

E.N. Gopchuk, N.V. Slinchuk

Nonspecific vulvovaginitis is one of the most common reasons women seek medical treatment advice. Self-medication, especially local dosage forms, easily recommended in pharmacy stores, is one of the costs of civilization, which reduces the possibility of a rational and timely therapy, due to changes in reaction to drugs, which leads to an imbalance vaginal microbocenosis. Optimal therapy in ambulatory practice in the treatment of nonspecific infections of urogenital tract are the use of hinolons. Based on the research we have come to the conclusion that the effectiveness of Ciprolet in nonspecific vulvovaginitis after failure of local therapy on nonspecific vulvovaginitis.

Key words: ciprofloxacin, Ciprolet, treatment, vulvovaginitis.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 3–6.
- Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии // РМЖ, 2007; 24: 1579–1589.
- Панкратов В.Г. Инфекции передаваемые половым путем: эпидемиологические аспекты, врачебная тактика и принципы организации лечения больных // Рецепт, № 5. – 2004. – С. 199–127.
- Радзинский В.Е., Пиддубный М.И., Багаева Т.В. и др. Профилактика воспалительных осложнений при малых гинекологических операциях // Гинекология, 2002. – Т. 4, № 2. – С. 1–3.
- Яковлев В.П. и соавт. Ципрофлоксацин в клинической практике. – М., 2006. – С. 13–21.
- Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am. 2007; 11: 551–581.
- Kunin K.M. Urinary tract infections: Detection, prevention, and management. Fifth edition, 2007. p. 139.

ЦИПРОЛЕТ

(Ципрофлоксацин)

вечный и бесценный



Реклама лекарственного средства предназначена для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах и конференциях по медицинской тематике.

Ципролет. Раствор для инфузий PC № UA/2034/01/01 от 13.10.2009 до 13.10.2014

Ципролет. Таблетки 250 мг PC № UA/2034/02/01 от 13.10.2009 до 13.10.2014 Ципролет. Таблетки 500 мг PC № UA/2034/02/02 от 13.10.2009 до 13.10.2014

Современные подходы к лечению постменопаузального остеопороза

Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

Проблема остеопороза – очень распространенного системного заболевания позвоночника, характеризующегося снижением плотности костной ткани с возрастающим риском развития переломов, остается по-прежнему актуальной. Это связано прежде всего со значительным старением всего населения планеты, особенно в развитых странах, где это заболевание является одной из главных проблем здравоохранения и уже приобретает характер эпидемии [1, 2, 9]. Несмотря на то что остеопороз может развиваться в любом возрасте как у мужчин, так и у женщин, именно «женские особенности» течения заболевания имеют четкую возрастную зависимость с пиком развития в постменопаузальном возрасте и все более привлекают пристальное внимание ученых всего мира [1, 2, 8, 10, 17]. Поэтому, хотелось бы остановиться на некоторых женских аспектах остеопороза, а именно:

- потеря костной массы от 0,5 до 1% в год у женщин начинается уже в 35–40 лет, а с наступлением менопаузы этот показатель возрастает до 3–7%, т.е. в течение первых 3–5 лет менопаузы женщина теряет от 9 до 35% костной массы [1–3];
- суммарный риск развития остеопоротических переломов у женщин старше 50 лет составляет 39,7%, а у мужчин – 13,1% [1];
- приблизительно 200 млн человек на планете страдают остеопорозом, включая каждую третью женщину в возрасте от 60 до 70 лет, и две трети женщин в возрасте более 80 лет [16];
- летальность вследствие осложнений, обусловленных остеопоротическими переломами, в популяции женщин европейской расы старше 50 лет составляет 2,8%, что соответствует показателю летальности от рака грудной железы. При этом риск перелома бедра равен суммарному риску рака грудной железы, раку матки и раку яичников [1].

Именно постменопаузальный остеопороз, который развивается в связи со снижением продукции эстрогенов яичниками, является наиболее распространенной формой этого заболевания. Прогрессирующая эстрогенная недостаточность на фоне усиления костной резорбции приводит к разбалансированию цикла костного ремоделирования [2, 3]. Таким образом, нарушается процесс поддержания нормального уровня костной массы и снижаются показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ), что вызывает снижение прочности кости и повышение риска инвалидизирующих переломов. К сожалению, в последнее время наметилась четкая тенденция к омоложению остеопороза и повышению частоты переломов шейки бедра в возрастной группе 50–60 лет с катастрофическими последствиями: 20% женщин погибают в течение полугода, у половины выживших после перелома бедра снижается качество жизни, а треть нуждается в длительном уходе [1–3]. Кроме того, почти каждая женщина после пятидесяти лет уже имеет ряд других экстрагенитальных заболеваний, что требует тщательного медицинского сопровождения и значительно снижает качество жизни.

При этом, главная и самая опасная тенденция остеопороза, которая отличает его от других возраст-ассоциированных заболеваний – это почти полное отсутствие клинических проявлений вплоть до возникновения переломов. Таким об-

разом, следует отметить, что дожив до возраста менопаузы, каждая женщина часто страдает онкофобией, обязательно болеет остеопорозом и имеет высокий риск умереть от сердечно-сосудистых заболеваний.

Принимая во внимание то, что с каждым годом увеличивается количество социально активных и работающих женщин в постменопаузальный период, потеря их трудоспособности вследствие остеопоротических переломов приобретает важное не только медицинское, но и социальное значение.

Чрезвычайно актуальна проблема остеопороза и в Украине. По данным DEXA прогнозируемое количество женщин, страдающих остеопорозом, составляет 3005 тыс., или 11,8% всего женского населения [1]. Учитывая стойкую тенденцию к старению населения Украины с увеличением количества женщин старше 50 лет, с имеющимися экологическими и социальными проблемами, остеопороз у женщин в постменопаузальный период и его осложнения могут также привести к эпидемии этого заболевания в нашей стране с непредвиденными медико-социальными последствиями.

В связи с изложенным выше, приоритетной задачей практической медицины является не только своевременная диагностика, но и адекватное лечение остеопороза и его осложнений, а также более широкое информирование врачей разных специальностей и населения об этой проблеме.

Основными целями лечения остеопороза являются:

- предотвращение возникновения переломов;
- замедление или прекращение потери костной массы;
- уменьшение болевого синдрома;
- улучшение качества жизни.

При этом раннее начало терапии с целью предотвращения первого перелома позвоночника является жизненно важным и имеет определяющее значение. Однако, согласно имеющимся данным, лишь около 20% пациентов с первым переломом позвоночника получают адекватную медицинскую помощь [8].

На сегодняшний день существуют эффективные программы профилактики и лечения остеопороза, включающие сочетание нефармакологических методов с современными противоостеопоротическими препаратами. При этом можно условно выделить симптоматическую терапию и патогенетическое лечение.

Симптоматическая терапия включает в себя:

- лечебную физкультуру, физиотерапевтические методы, использование корсетов;
- местную и системную анальгезирующую терапию, устранение мышечного спазма;
- употребление солей кальция в соответствии с возрастными рекомендациями.

Патогенетическая терапия включает препараты, направленные на:

- **замедление процессов костной резорбции** (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СЕРМ), соли кальция);
- **стимуляцию процессов костеобразования** (паратиреоидный гормон, анаболические стероиды, гормон роста, андрогены, фториды);
- **препараты двойного действия** (витамин D и его активные метаболиты, стронция ранелат).

Согласно современным представлениям главным критерием эффективности антиостеопоротических препаратов независимо от механизма действия является снижение частоты новых переломов, о чем судят по результатам длительных проспективных исследований [3, 8, 17]. К сожалению, именно женщины в менопаузе с ее многочисленными патологическими симптомами эстрогенного дефицита лидируют по количеству этих остеопоротических осложнений, что напрямую коррелирует с возрастом и длительностью постменопаузального периода, а также изначальным качеством кости. И это не случайно, ведь в настоящее время признано, что эстрогены играют важную роль в регуляции костного метаболизма и поддержании костной массы. И именно угасание функции яичников с прекращением выработки эстрогенов и приводит к выраженной потере костной массы у женщин с наступлением менопаузы.

Учитывая, что мы рассматриваем проблему именно постменопаузального остеопороза, обусловленного эстрогенной недостаточностью, которая часто приводит к ряду других патологических симптомов (тяжелые приливы, бессонница, раздражительность, быстрая утомляемость, скачки артериального давления, нарушение работоспособности, депрессивные состояния и т.д.), комплексное положительное влияние фармакотерапии как на организм в целом, так и на микроархитектуру костной ткани в частности, у женщин этой возрастной категории приобретает особое значение [3, 16–18].

В связи с этим еще раз хотелось бы обратить внимание на патогенетическое применение в период менопаузы **заместительной гормональной терапии (ЗГТ)**, высокая эффективность которой для повышения минеральной плотности костной ткани при постменопаузальном остеопорозе была доказана Christiansen еще в начале 80-х годов прошлого столетия [3]. С тех пор выполнена масса исследований, подтверждающих эффективность ЗГТ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, для увеличения мышечной силы и профилактики падений, что можно также объяснить положительным влиянием ЗГТ на зрение и познавательные способности [4–6, 9, 10–13]. В настоящее время доказано, что низкие и ультранизкие дозы эстрадиола по эффективности соответствуют бисфосфонатам (10 мг в сутки) [12, 13]. Литературные данные по использованию ЗГТ в ранней постменопаузе с целью профилактики быстрых потерь МПК представлены достаточно широко [3, 5, 6, 9, 12–18]. Применение ЗГТ не только предотвращает потери костной массы, но и увеличивают МПК у 95% женщин в постменопаузе [17]. Во всех работах отмечен прирост костной массы в поясничном отделе позвоночника от 2 до 6% за 12 мес, однако более слабый эффект ЗГТ оказывала на область бедра. Несмотря на то что согласно современным представлениям именно раннее начало применения ЗГТ в перименопаузе особенно эффективно в профилактике остеопороза, имеются данные, свидетельствующие о выраженном положительном влиянии ЗГТ на МПК и у женщин старшего постменопаузального возраста. Данные, приведенные в мета-анализах, касаются более ранних исследований (с 1966 по 2001 г.), также подтверждают односторонние положительные действия ЗГТ на МПК, коррелирующие с длительностью терапии [12–13, 17].

Кроме того, даже на сегодняшний день наиболее мощное до сих пор рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния ЗГТ WHI (Womens Health Initiative), проведенное в 40 клиникских центрах в США в 1993–2002 гг. у 16 608 постменопаузальных женщин достоверно доказало положительное влияние комбинированной ЗГТ на костную ткань женщин [4, 5, 15]. Так, относительный риск общих переломов снизился на 23%, переломов тел позвонков и бедра – на 34%. Применение монотерапии эстрогенами (КЭЭ – 0,625 мг) в течение 6,8 года также показало сни-

жение относительного риска общих переломов на 28%, переломов тел позвонков и бедра на 38%. Основываясь на данных доказательной медицины, следует еще раз отметить, что ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани, предотвращая потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя МПК, так и у пациенток с остеопенией, повышая плотность костной ткани. Эффект ЗГТ коррелирует с длительностью терапии и дозами эстрогенов у женщин в ранней постменопаузе, включая применение низких и ультранизких доз гормонов в поздней постменопаузе [17]. Имеются данные о положительном влиянии на костную ткань не только гормонов, но и длительного применения фитоэстрогенов, в частности экстракта цимицифуги (Cimicifugaracemosa), входящего в состав препарата Климадинон-уно (Бионорика) [18]. В целом, необходимо подчеркнуть, что ЗГТ позитивно влияет на МПК и качество органического матрикса кости у женщин в постменопаузе и высокоэффективна в профилактике постменопаузального остеопороза и для коррекции остеопении.

Однако, согласно современным представлениям, несмотря на доказанный положительный эффект ЗГТ на костный метаболизм, **все же именно бисфосфонаты и селективные регуляторы эстрогеновых рецепторов (СЭРМ) являются препаратами первой линии профилактики и терапии постменопаузального остеопороза.** Поэтому многие специалисты рекомендуют использование сочетания эстрогенсодержащих препаратов с лекарственными средствами других групп, особенно бисфосфонатов (БФ), оценивая соотношение «польза-риск» применения ЗГТ в каждом конкретном случае [9, 11–13]. На наш взгляд, назначение препаратов ЗГТ особенно обосновано у пациенток с климатическим синдромом тяжелой и средней степени тяжести, выраженными психоэмоциональными и вегетососудистыми нарушениями при наличии остеопении и высоким риском остеопоротических переломов в дальнейшем. Дополнительным преимуществом раннего назначения ЗГТ у таких пациенток является положительное влияние гормонов на МПК и может быть начальным этапом профилактики постменопаузального остеопороза, включая в дальнейшем и использование препаратов СЭРМ и БФ или паратиреоидного гормона по показаниям.

В частности, в июне 2011 года на 13-м Всемирном конгрессе по менопаузе были представлены результаты 3-летнего рандомизированного плацебо- и активно-контролируемого исследования эффективности Bazedoxifen (СЭРМ) в снижении риска новых вертебральных переломов у женщин в постменопаузе (Efficacy of Bazedoxifen in Reducing New Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis). Данный трайл еще раз доказал высокую эффективность препаратов группы СЭРМ в лечении постменопаузального остеопороза и неослабевающее внимание исследователей к этой проблеме в мире [16].

Согласно «Европейским рекомендациям по диагностике и ведению остеопороза у женщин в постменопаузальный период», которые были утверждены в 2008 году, препаратами первой линии лечения этой патологии также являются препараты СЭРМ (ралоксифен) и БФ (алендронат, ибандронат и ризендронат) [19]. В этом же документе представлены данные об эффективном влиянии ибандроновой кислоты на МПК и снижении биохимических маркеров обмена костной ткани и о преимуществах применения ибандроната один раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом [19].

Что касается БФ, которые широко представлены и используются в нашей стране для лечения постменопаузального остеопороза, хотелось бы обратить внимание на препараты нового III поколения (Бонвива (ибандронат)), которые являются азотсодержащими и обладают высоким сродством к костной ткани (рис. 1). До настоящего времени при остеопоро-

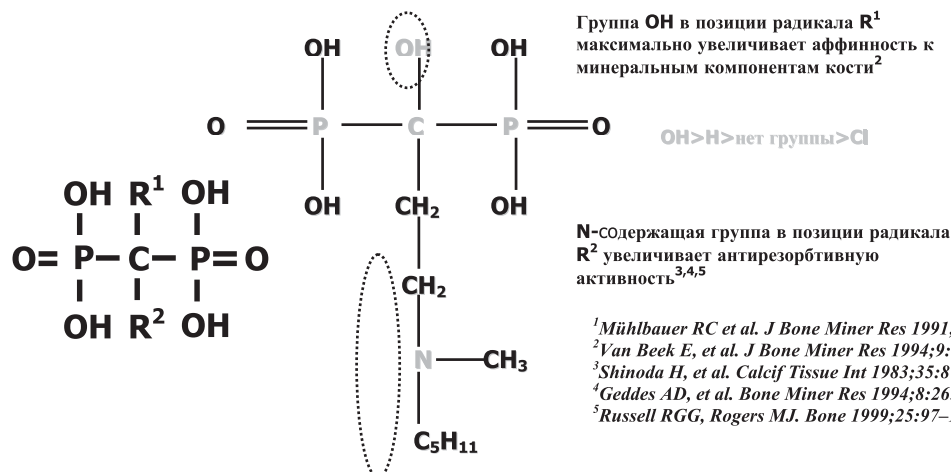


Рис. 1. Особенности молекулярной структуры Бонвивы

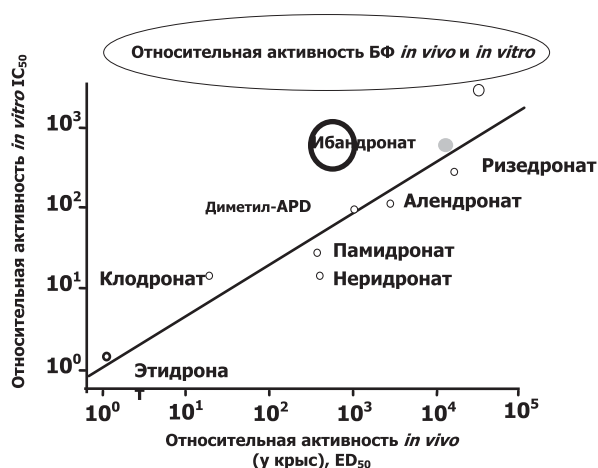


Рис. 2. Сравнительная активность БФ.

зе на практике в основном использовали раннее хорошо изученные препараты I поколения – этидронат и алендронат, созданные на основе неорганических пирофосфатов, синтетических производных фосфоновых кислот, обладающих высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита кости. Высокоселективное действие БФ на костную ткань напрямую зависит от химической структуры и определяет их способность откладываться в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую.

Изучая влияние БФ на костную ткань, можно выделить несколько механизмов взаимодействия препаратов на процессы формирования кости, а именно:

- снижение скорости процессов костного ремоделирования;
- угнетение костной резорбции;
- снижение частоты активации ремоделирования;
- положительное влияние на процессы минерализации тканей скелета и мягких тканей;
- увеличение механической прочности кости.

Азотсодержащие БФ (ибандронат) являются более силь-

Связывание с минеральным компонентом костной ткани

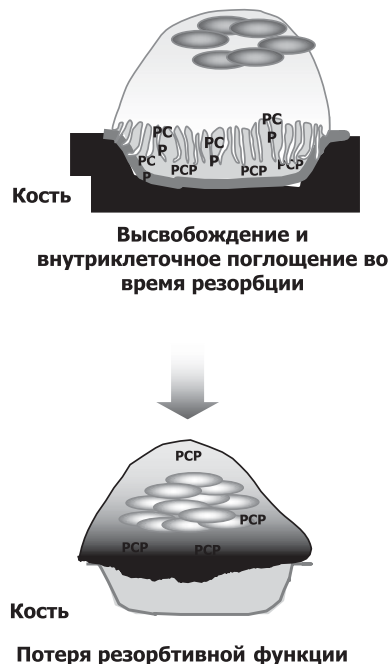
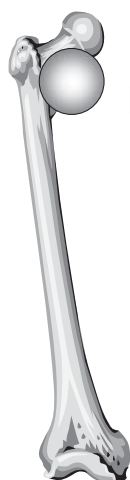


Рис. 3. Влияние БФ на остеокласты



Рис. 4. Последствия угнетения остеокластов

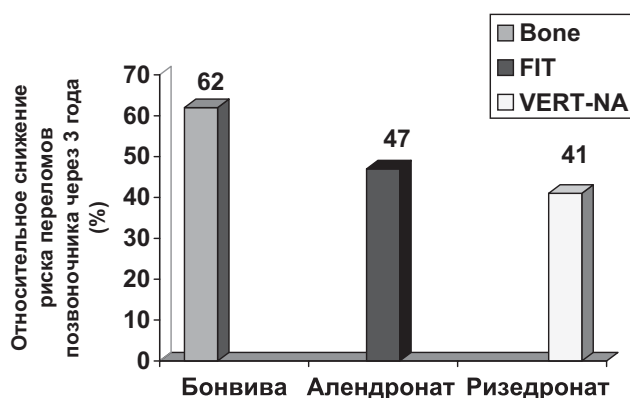


Рис. 5. Бонвива снижает риск переломов позвоночника на 62%

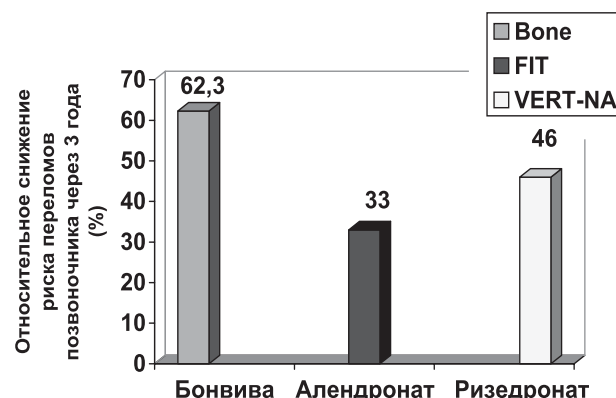


Рис. 6. Бонвива. Снижение риска повторных и осложненных переломов позвоночника

ными ингибиторами остеокластической активности и остеолитической, чем препараты, не содержащие в своей структуре азота (рис. 2). Именно структурные отличия в азотсодержащей цепочке БФ влияют на их эффективность в отношении ингибирования костной резорбции, что реализуется путем угнетения процесса модификации белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток и изменению структуры клеточного ядра (рис. 3, 4). Кроме того, действие азотсодержащих БФ ведет к потере клетками-предшественниками остеокластов способности к дифференцировке и созреванию, что в дальнейшем приводит к уменьшению популяции остеокластов [2, 7, 11, 14].

Успех фармакологической терапии остеопороза как тяжелого хронического заболевания напрямую зависит от длительности системного приема препаратов. В связи с этим нередко возникает проблема отказа больных от ежедневной терапии пока еще бессимптомного заболевания, нарушается кратность и длительность приема препарата, что неблагоприятно сказывается на эффективности лечения. В связи с этим, препарат Бонвива (ибандронат), который относится к азотсодержащим БФ III поколения, имеет широкие клинические перспективы применения при лечении постменопаузального остеопороза не только как препарат с большей антирезорбтивной активностью, а и за счет возможности применения всего 1 раз в месяц в дозе 150 мг (1 таблетка).

Клиническая эффективность Бонвивы была подтверждена данными ряда многоцентровых исследований. Результаты исследования MOBILE (Monthly Oral Ibandronate in Ladies), многоцентровое рандомизированное двойное слепое, показали, что при частоте введения ибандроната один раз в месяц у женщин с постменопаузальным остеопорозом минерализация костной ткани поясничного отдела повышается в той же степени, что и при ежедневном приеме 2,5 мг [11].

Мета-анализ результатов ряда проспективных исследований, в частности исследование BONE (Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe), доказали высокую клиническую эффективность БФ в отношении предупреждения связанных с остеопорозом переломов [14]. В исследовании BONE было установлено, что Бонвива, по сравнению с другими БФ, максимально снижает риск переломов тел позвонков на 62% (рис. 5, 6). Важно подчеркнуть, что ретроспективный анализ, включавший 375 пациентов с высоким риском внепозвоночных переломов, показал, что прием Бонвивы достоверно снижает и риск их возникновения на 69% (рис. 7).

Кроме того, ретроспективное когортное исследование VIBE продемонстрировало, что в условиях реальной клинической практики риски внепозвоночных переломов в целом и переломов шейки бедра, в частности, имеют тенденцию к

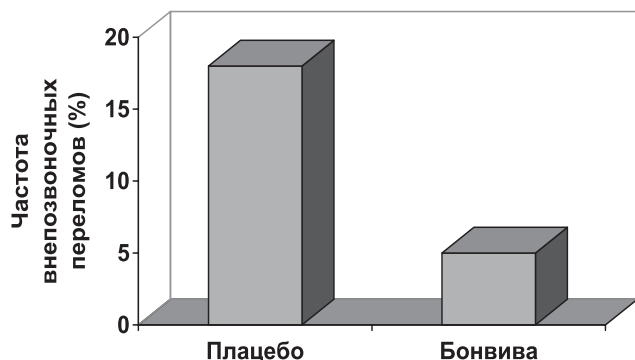


Рис.7. Бонвива снижает частоту внепозвоночных переломов у пациенток в группе высокого риска на 69%

снижению среди пациентов, которым была назначена терапия в течение 1 года ибандронатом либо другим пероральным БФ в еженедельном режиме. Это исследование подтвердило, что по эффективности ибандронат равен другим БФ – таким, как алендронат и резидронат. Риск позвоночных переломов оказался существенно ниже у приверженных лечению пациентов, получавших ибандронат в дозе 150 мг 1 раз в месяц, по сравнению с пациентами, принимавшими другие БФ еженедельно [22].

Проведенный А. Cranney мета-анализ, в который было включено 2 схожих по дизайну и критериям включения исследования – MOBILE и DIVA [20, 21], показал, что применение высоких доз ибандроната, соответствующих ГКД 12 мг (3 мг внутривенно ежеквартально или 2 мг внутривенно каждые 2 мес) или >10,8 мг (150 мг внутрь ежемесячно), приводило к достоверному снижению риска внепозвоночных переломов через 2 года на 38% по сравнению с используемой ГКД 5,5 мг. Соответственно увеличивалось время до возникновения нового внепозвоночного перелома. Таким образом, удалось доказать, что применение Бонвивы в зарегистрированной дозе (150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально) способствует снижению риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов.

Хочется обратить внимание, что при назначении БФ необходимо определение сывороточного уровня кальция и обязательная коррекция гипокальциемии еще до начала терапии. Эффективность длительной терапии также определяется дополнительным ежедневным приемом препаратов кальция (минимум 1000 мг/сут) и витамина D (800 МЕ).

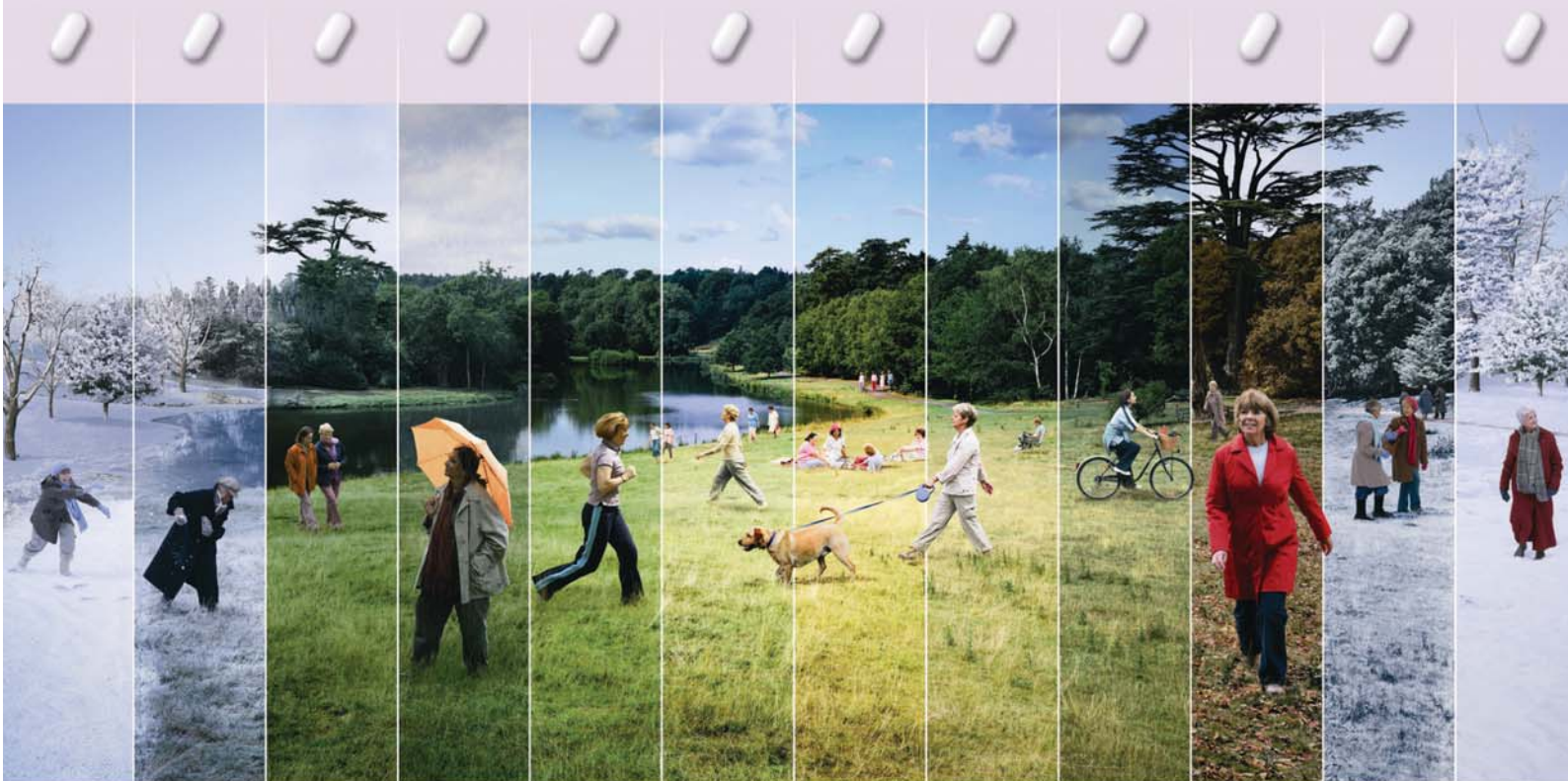
Таким образом, в арсенале современного врача имеются надежные и хорошо изученные препараты для лечения постменопаузального остеопороза – проблемы очень актуальной и междисциплинарной. Согласно современным представлениям о медикаментозном сопровождении женщин в период менопаузы требуются взвешенные и комплексные, именно патогенетические и удобные схемы терапии, учитывая прямую зависимость эффективности от длительности и своевременности назначенного лечения. Учитывая разнообразие патологических симптомов у женщин в период менопаузы, требующих медикаментозной терапии, особенно на фоне уже существующей экстрагенитальной патологии, с ежедневным системным употреблением лекарств, вопрос профилактики остеопороза напрямую зависит от дозы и кратности лекарственной нагрузки. Поэтому, применение азотсодержащего БФ III поколения Бонвива, с кратностью приема 150 мг один раз в месяц и доказанной высокой эффективностью, имеет ряд преимуществ и является препаратом первой линии у женщин в менопаузе с целью профилактики остеопоротических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М., Поворознюк В.В. та ін. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді (методичні рекомендації). – К., 2000. – 50 с.
2. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Новые перспективы успешной терапии постменопаузального остеопороза // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – Декабрь 2007. – № 4. – С. 1–7.
3. Медицина климактерия / Сметник В.Л. – М., 2006. – 847 с.
4. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 14. – P. 1704–1712.
5. Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHI randomized trial // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 1729–1738.
6. Gutteridge D.H., Holzherr M.L., Retallack R.W. et al. A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: benefit of the combination on total body and hip density // Calcif. Tissue Int. – 2003. – Vol. 73. – P. 33–43.
7. Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis // Curr Med Res Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 1895–1903.
8. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health care guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis, 3rd edition, July 2004.
9. Jirapinyo M., Theppisai U., Manonai J. et al. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT Thai women // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2003. – Vol. 82. – P. 857–866.
10. MATURITAS. – Vol. 68. – issue 3. – march 2011. – 293 s.
11. Miller P.D., McClung M., Macovei I. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // J. Bone Miner Res. – 2005. – Vol. 20. – P. 1315–1322.
12. Nelson H.D. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review // J. Am Med Assoc. – 2002. – Vol. 288. – P. 872–881.
13. Paschalis E.P., Boskey A.L., Kassem M., Eriksen E.F. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women // J Bone Miner Res. – 2003. – Vol. 18. – P. 955–959.
14. Recker R.R., Weinstein R.S., Chesnut C.H. et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study // Osteoporosis Int. – 2004. – Vol. 15 (3). – P. 231–237.
15. Rossouw D.J., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // J Am Med Assoc. – 2002. – Vol. 288. – P. 321–333.
16. Silverman S.L., Christiansen C. et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial // J Bone Miner Res. – 2008. – V. 23. – P. 1923–1934.
17. Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women // Endocrine Rev. – 2002. – Vol. 23. – P. 529–539.
18. Wuttke W., Gorkow C., Seidlova-Wuttke D. Effect of black cohosh (Cimicifugacemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study // Menopause. – Vol. 13, № 2. – P. 185–196.
19. European Guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. J.A. Kanis & N. Burlet & C. Cooper & P. D. Delmas & J.-Y. Reginster & F. Borgstrom & R. Rizzoli & on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Accepted 20 Nov 2007; IOF and NOF 2008.
20. Cranney A., Wells G., Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high versus low-dose ibandronate: meta-analysis of individual patient data // Ann. Rheum. Dis. – 2007; 66 (2): 681.
21. Eisman J., Garcia-Hernandez P., Ortiz-Luna G. et al. Intermittent intravenous ibandronate injections are an effective treatment option in postmenopausal osteoporosis; 2 years results from DIVA (abstract P316SA) // Osteoporosis Int. – 2006; 17: 212.
22. Harris S., Blumentals W., Poston S. et al. Fracture Risk with Once-Monthly Oral Ibandronate Compared with Weekly Bisphosphonates: Primary and Sensitivity Analyses from the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) Database Fracture Study // ASBMR 30th Annual Meeting (September 12–16, 2008). – Poster #408.

один раз в месяц
БОНВИВА
ибандроновая кислота

Обеспечивает гарантированную защиту от переломов
при приеме одной таблетки в месяц



БОНВИВА – доказанная защита:

62%

снижение риска нового
морфометрического
вертебрального перелома
через 3 года

от вертебральных переломов¹

69%

снижение риска нового
невертебрального
перелома
через 3 года

от невертебральных переломов^{1,2}



ООО "Рош Украина"
01030 Киев, ул. Б.Хмельницького, 19-21, 10 этаж
Тел. +38(044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41
www.roche.ua

Библиография:
1. Chesnut CH, et al. J Bone Min Res 2004; 19: 1241–1249.
2. Bonviva Summary of Product Characteristics, December 2006.

Традиции создания новых направлений

UA.VDA.BON.2010.06.01

Доклад «МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ IN VITRO И ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОТЕФЛАЗИДА НА РЕПРОДУКЦИЮ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ»

С.Л. Рыбалко¹, Ю.И. Порва¹, Д.Б. Старосила¹, С.Т. Дядюн¹, А.В. Руденко², М.П. Завилевич³, И.К. Хаецкий³

¹ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев

²ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

³ГУ «Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины», г. Киев

В последние годы большое внимание исследователей и практикующих специалистов привлекают вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ) человека, что связано с неуклонным ростом ее распространенности, высокой контагиозностью и доказанной онкогенностью [10, 13]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) обуславливает многообразие поражений кожи и слизистых оболочек. Сейчас известно около 100 различных типов вируса папилломы человека, из которых наиболее изучены 80 типов.

Самыми опасными из них являются типы папилломавируса с высоким онкологическим риском – т.е. вирусы, обладающие наибольшей способностью вызывать рак половых органов,

в частности рак шейки матки. К таким вирусам относятся ВПЧ (hрv) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51-го и 52-го типов.

От больных папилломой были выделены ДНК. Всего было 6 образцов: 1 образец тестировали с помощью смеси праймеров и зондов 31, 35, 39, 45; 1 образец – праймеров к 16-му генотипу ВПЧ и 4 – смесью праймеров и зондов генотипов 18, 33, 45, 52, 58, 67 по 20 мкг в пробирке

Трансфекцию суспензионных культур МТ-4 осуществляли кальций-фосфатным методом (Graham F.L., van der Eb A.J. A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA/. Virology, 1973, 52 (2), P. 456–467).

Изотонический раствор, который содержал буфер НЕРЕС, фосфат и ДНК, смешивали с кальция хлоридом. Образуется

Таблица

(ВКР) 16, 18, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67

№ пробы	Источник	ВПЧ ВКР	ОП*	ВПЧ ВКР /фон	ВПЧ 16	ОП*	ВПЧ 16/ фон	ВПЧ ВКР	ОП*	ВПЧ ВКР/ фон	Результат
К -	-	-	78,6	0,651	-	164,5	1,127	-	58,7	0,9	-
К +	-	+	490,2	4,061	+	787,0	5,388	+	695,1	11,6	+
1в	Заражение на культуре клеток МТ-4 (№ 1)	-	81,1	0,672	-	235,2	1,610	-	76,0		
2в		-	124,1	1,028	-	93,9	0,643	+	387,7	6,518	+
3в		-	89,0	0,737	-	58,3	0,400	+	241,7	4,063	+
4в		+	616,9	5,110	-	106,9	0,733	+	390,5	6,565	+
5в		-	101,1	0,833	-	75,6	0,518	+	157,7	2,651	+
6в		-	105,5	0,874	-	76,5	0,524	-	82,6	1,389	-
1	Заражение на культуре клеток ВНК (№ 2)	-	158,5	1,313	+	660,4	4,521	-	99,4	1,671	+
2		-	123,4	1,022	-	94,1	0,644	+	459,7	7,728	+
3		-	146,9	1,217	-	121,2	0,830	+	364,1	6,122	+
4		+	368,8	3,055	-	80,5	0,552	+	449,0	7,549	+
5		-	143,3	1,187	-	111,8	0,766	+	271,6	4,567	+
6		-	157,9	1,309	-	120,5	0,825	-	98,0	1,648	-
1б	Заражение на ВНК из МТ-4 (№ 3)	-	111,8	0,927	+	362,0	2,478	+	162,1	2,725	+
2б		-	130,3	1,080	-	97,6	0,669	+	351,3	5,907	+
3б		-	135,7	1,125	-	95,5	0,654	+	398,5	6,7	+
4б		+	482,4	3,996	-	97,8	0,670	+	526,7	8,885	+
5б		-	146,2	1,211	-	110,1	0,754	+	356,0	5,986	+
1а		-	114,8	0,951	+	417,6	2,859	-	33,0	0,556	+
2а	1 пассаж на культуре клеток ВНК (№ 4)	-	160,6	1,330	-	121,6	0,833	+	482,5	8,112	+
3а		-	162,6	1,347	-	131,0	0,897	+	290,2	4,879	+
4а		+	576,2	4,773	-	109,7	0,751	+	541,8	9,108	+
5а		-	156,0	1,293	-	118,1	0,809	-	108,9	1,832	-
6а		-	90,4	0,749	-	64,8	0,444	-	84,8	1,427	-

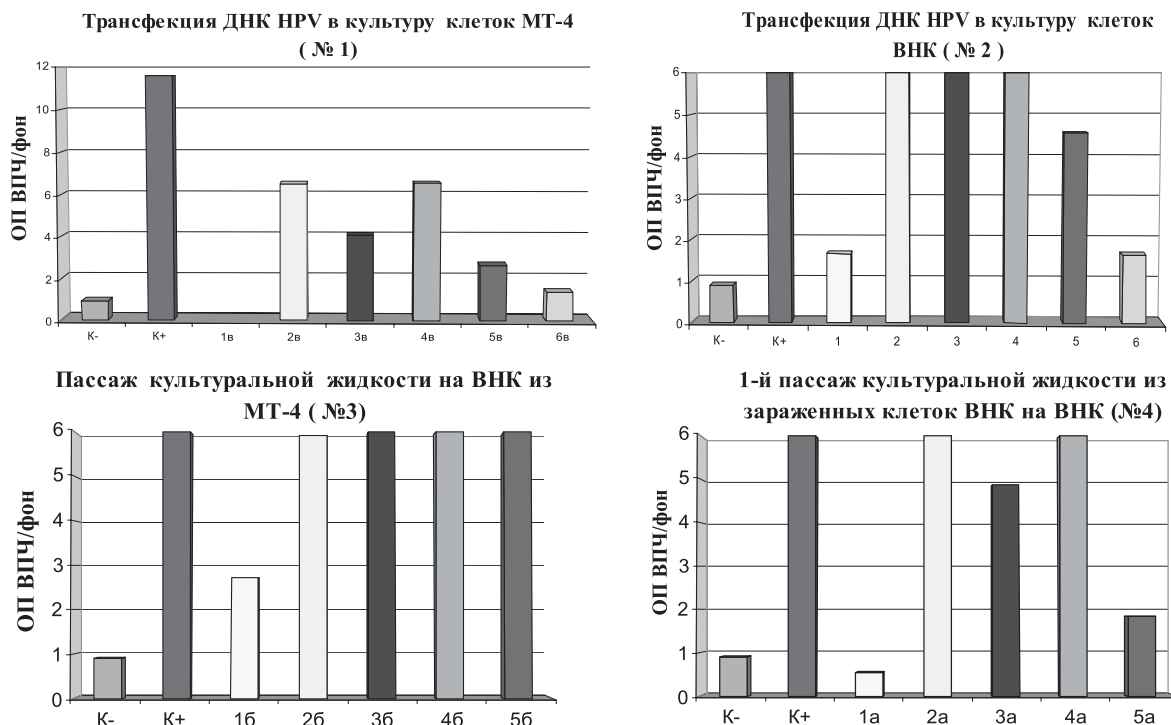


Рис. 1. Культивирование ВПЧ высокого канцерогенного риска

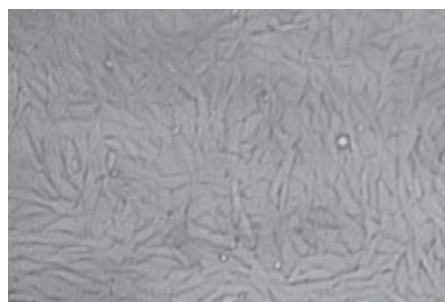
осадок из частиц кальция фосфата и ДНК, размер которых лежит в нанометровом диапазоне.

Преципитаты ДНК-Са вводили в культуру суспензионных клеток МТ-4 и культуру ВНК. Пассирование ВПЧ проводили в гомологичной и гетерологичной культуре. Культуру клеток МТ-4, трансфицированную ДНК ВПЧ, пассировали методом добавления интактной культуры МТ-4. ВПЧ из трансфицированных ДНК ВПЧ клеток ВНК пассировали методом инфицирования интактных культур ВНК. Че-

рез 7 сут после трансфекции ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска культуральная среда образцов культивируемых ВПЧ была протестирована методом ПЦР (рис. 1, таблица).

В работе были использованы следующие образцы:

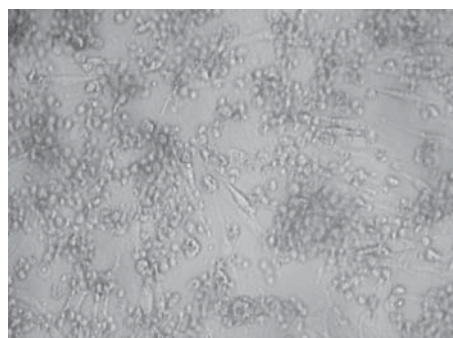
- 1) культуральная среда трансфицированных ДНК-ВПЧ клеток МТ-4 (1–6).
- 2) культуральная среда трансфицированных ДНК-ВПЧ клеток ВНК- (1–6).



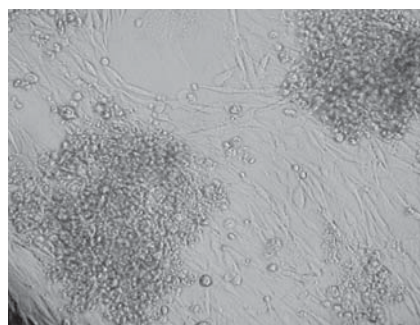
Контроль ВНК



Папиллома на ВНК 2-е разведение



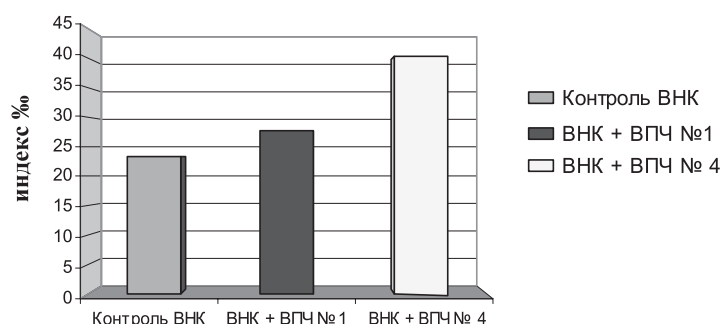
Папиллома на ВНК 1-е разведение



Папиллома на ВНК – фокусы трансформации

Рис. 2. Цитопатическое действие ВПЧ

Митотическая активность клеток ВНК, трансформированных ДНК ВПЧ изолятами №1 и №4



% аномальных митозов клеток ВНК, трансфицированных ДНК ВПЧ изолятами №1 и №4

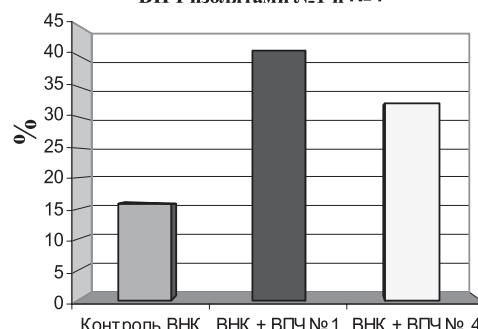
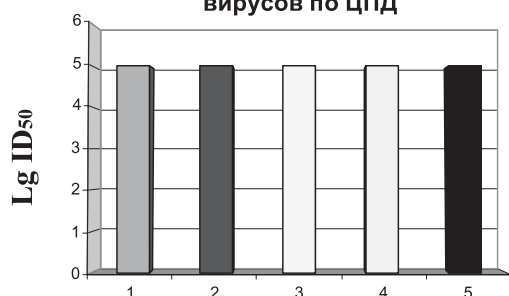


Рис. 3. Митотическая активность и аномальные митозы клеток ВНК, продуцирующих ВПЧ

Инфекционный титр культивируемых вирусов по ЦПД



Инфекционный титр культивируемых вирусов по ПЦР

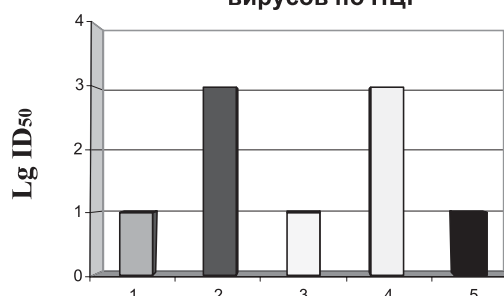


Рис. 4. Инфекционный титр культивируемых вирусов

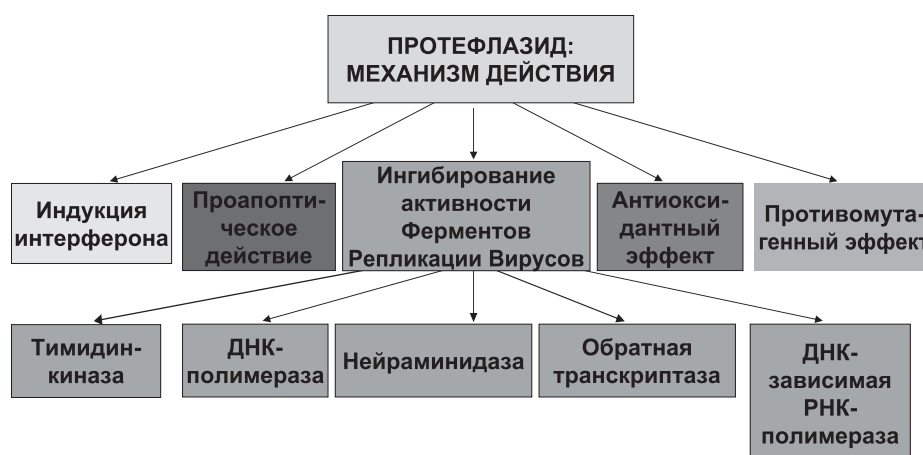


Рис. 5. Механизм действия протефлазида

3) культуральная среда из клеток ВНК, инфицированных культуральной средой из трансфицированных ДНК-ВПЧ клеток МТ-4.

4) 1 пассаж ВПЧ в культуре клеток ВНК.

Согласно полученным результатам исследований следует отметить, что трансфекция культур клеток МТ-4 и ВНК была эффективна. На 7-е сутки культивирования клеток МТ-4 и ВНК, трансфицированных ДНК ВПЧ разных генотипов методом ПЦР с помощью праймеров к ВПЧ высокого канцерогенного риска были тестированы ДНК ВПЧ в 5 образцах из 6, взятых в эксперимент. Вирус папилломы пассировали как в гомологичной культуре, так и при перенесении его из культуры МТ-4 в культуру ВНК (рис. 2).

Цитотоксический эффект выражался в дегенерации клеток в разведениях от 10^{-1} и до 10^{-2} и выявлении фокусов трансформации в разведениях 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} изолятов (рис. 3).

Основным показателем инфицирования клеток ВПЧ разных генотипов является увеличение количества патологических форм митозов в 2–2,5 раза, митотическая активность клеток также увеличивалась статистически достоверно.

Таким образом, нами получена модель культивирования ВПЧ разных генотипов методом трансфекции ДНК ВПЧ, которая характеризуется продукцией инфекционного агента, который культивируется в лимфоидных и эпителиальных клетках, тестируемых с помощью набора праймеров к разным генотипам ВПЧ в ПЦР. Инфекционный титр вируса по ЦПД соответствовал $5,0 \lg ID_{50}$, методом ПЦР инфекционный титр изолятов определялся в пределах $1,0 \lg ID_{50}$, $2 \lg ID_{50}$, $3,0 \lg ID_{50}$. Одной из специфических особенностей ВПЧ является статистически достоверное увеличение патологических митозов уже через 24 ч культивирования и митотической активности в клетках, через

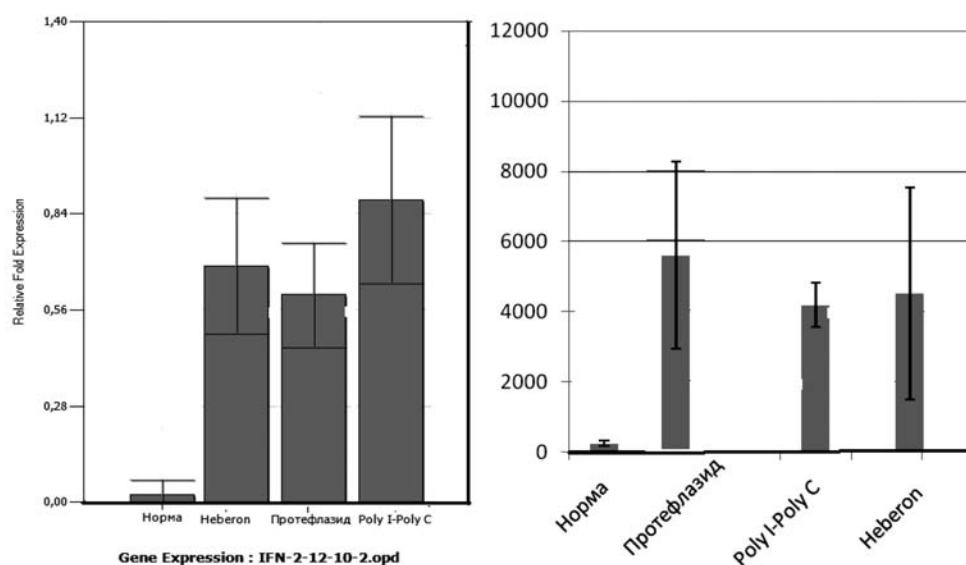


Рис. 6. Влияние Протефлазида на экспрессию генов мРНК, интерферона и протеинкиназы

24 ч для изолятов № 1 и через 48 ч для изолятов № 2, трансфицированных ДНК ВПЧ разных генотипов (рис. 4).

Следующим этапом исследований было определение инфекционного титра изолятов вируса папилломы. Инфекционный титр изолятов вируса папилломы определяли по ЦПД в культуре ВНК и методом определения ДНК вируса папилломы в культуральной среде.

По ЦПД инфекционный титр всех культивируемых вирусов составлял 5 lg ID₅₀. Методом ПЦР инфекционный титр изолятов определяли в пределах 1,0 lg ID₅₀, 2,0 lg ID₅₀, 3,0 lg ID₅₀.

В последнее время в качестве средств противовирусной терапии стали интенсивно исследоваться соединения растительного происхождения, в частности вещества, относящиеся к флавоноидам. Установлено, что представители разных классов флавоноидов обладают противовирусной активностью. Флавоноиды и флавоновые витамины представляют собой группу биологически активных фенольных соединений, основу молекулы которых составляет флавоновый кислородсодержащий гетероцикл.

В настоящее время в Украине зарегистрирован препарат Протефлазид – спиртовой раствор (рис. 5).

Препарат Протефлазид дозозависимо стимулирует продукцию ИФН в лейкоцитах человека. Индуцированный протефла-

зидом в лейкоцитах интерферон был протипирован. Типирование показало, что Протефлазид является индуктором, как альфа-, так и гамма-интерферонов (рис. 6).

При изучении экспрессии генов, индуцированных Протефлазидом, было показано, что Протефлазид индуцирует экспрессию гена мРНК интерферона на уровне экзогенного интерферона и в то же время является более сильным индуктором экспрессии гена протеинкиназы, чем экзогенный интерферон и стандартный индуктор ПолиИ:ПолиС.

Отмечается экспрессия гена РНКазы L, количественно превышающая экспрессию гена РНКазы L стандартным индуктором ПолиИ:ПолиЦ и экспрессия гена 2–5-олигосинтетазы на уровне экзогенного ИФН. Таким образом, особенностью индукции экспрессии генов ИФН препаратом Протефлазид является более выраженная экспрессия гена протеинкиназы в сравнении с экзогенным интерфероном и стандартным индуктором ИФН ПолиИ:ПолиЦ (рис. 7, 8).

Показано, что Протефлазид в дозах от 5 до 100 мкг/мл снижает тимидинкиназную активность на 10–70% (рис. 9).

Из представленных данных следует, что препарат Протефлазид снижал активность ДНК-полимеразы довольно умеренно: 50 мкг/мл – на 20%, в то время как 100 мкг/мл – на 28% (рис. 10).

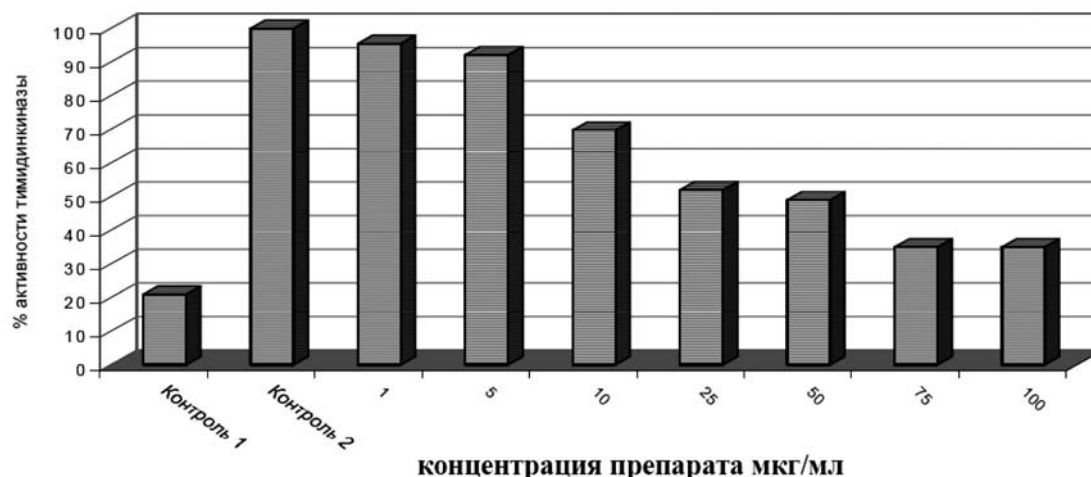


Рис. 7. Влияние Протефлазида на активность тимидинкиназы в мозге мышей, инфицированных HSV

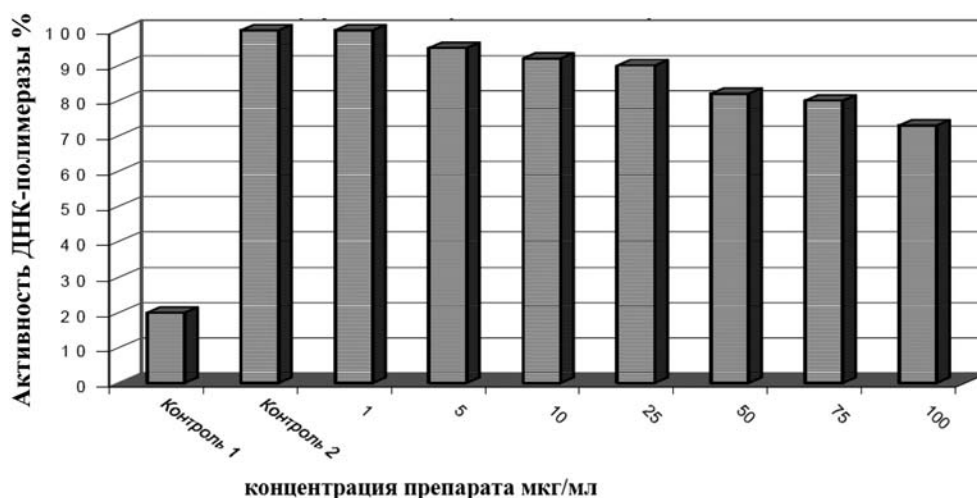


Рис. 8. Влияние Протефлазида на активность ДНК-полимеразы в мозге мышей, инфицированных HSV

Важными являются также проапоптотические и апоптотические свойства препаратов, которые используют для химиотерапии герпетических и других вирусных инфекций, учитывая роль механизмов апоптоза в элиминации поврежденных, инфицированных вирусами клеток и противодействие вирусам многих групп процессам апоптоза в инфицированных клетках. Причем процессы апоптоза связаны с компонентами системы

ИФН в клетках, в частности с системой 2–5-олигоаденилат-синтетазы, которая является самым главным эффекторным звеном, которое опосредует действие ИФ в клетках.

Для изучения возможного модулирования цитотоксических и апоптотических эффектов при помощи Протефлазида клетки Namalva и МТ-4 предварительно инкубировали с Протефлазидом в концентрации, которая соответствовала 3,4 мкг/мл по гликозиду кверцетитна. Затем клетки, культивируемые как в присутствии Протефлазида, так и без него, обрабатывали цитотоксическими дозами (20–40 мкМ) этопозида, достаточным для максимальной индукции апоптоза в клетках.

Как видно, предварительная инкубация клеток с Протефлазидом приводит в дальнейшем к увеличению цитотоксичности ингибитора ДНК-топоизомеразы II, используемого как индуктор апоптоза в этих клетках. При этом такое увеличение цитотоксичности, что опосредовано может свидетельствовать и об апоптогенном эффекте, отмечалось в случае клеток Namalva, которые являются относительно резистентными к индукции апоптоза ингибиторами этой группы (рис. 11).

При изучении влияния Протефлазида на антиоксидантный статус лимфоидных клеток человека методами ЭПР-спектроскопии и хемилюминесценции было показано, что в присутствии Протефлазида скорость генерации супероксид-радикал-аниона снижались на 20–30% после 2 ч инкубации и более 50% после 4-часовой инкубации. Через 24 ч инкубации скорость генерирования этого радикала была близка к нулю (рис. 12).

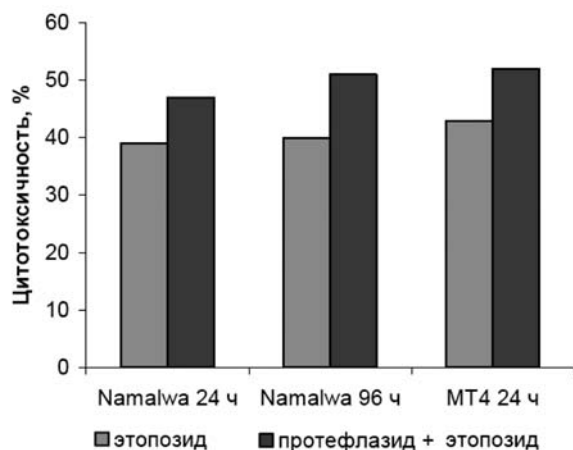


Рис. 9. Цитотоксическое действие Протефлазида

Влияние препарата “Протефлазид” на скорость генерирования супероксидрадикалов клетками МТ-4

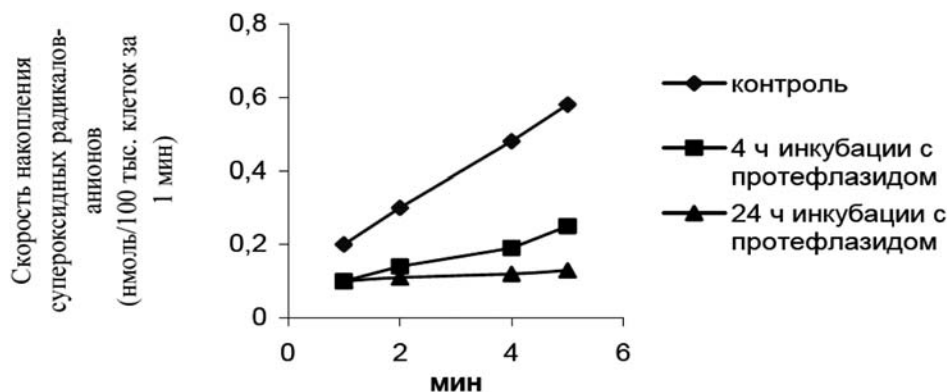


Рис. 10. Антиоксидантная активность Протефлазида

ПРОТЕФЛАЗИД®

- Надає пряму противірусну дію щодо ДНК- і РНК-вірусів
- Нормалізує синтез ендогенних α - і γ -інтерферонів та відновлює імунітет без розвитку рефрактерності
- Не чинить токсичної, мутагенної, тератогенної та ембріотоксичної дії
- Безпечний для вагітних



www.proteflazid.com.ua

Силу природи – на благо народу



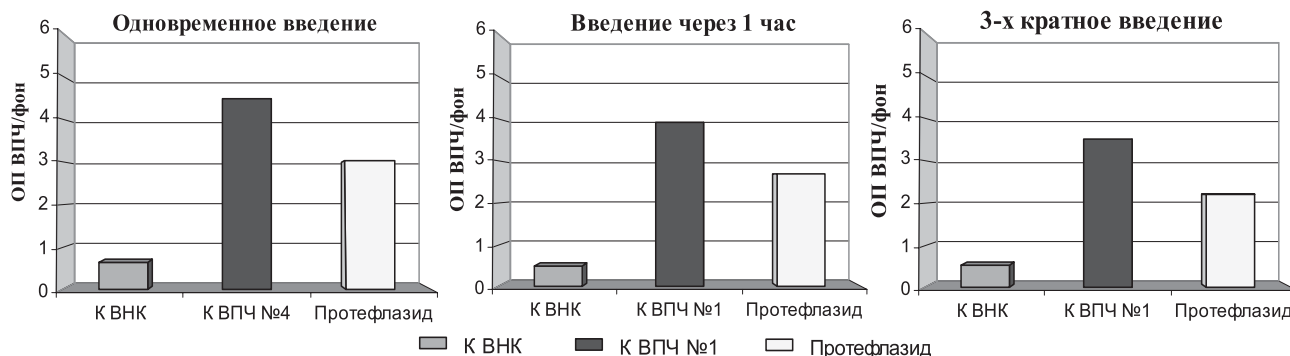


Рис. 11. Влияние Протефлазида на репродукцию ВПЧ при различных схемах введения препарата

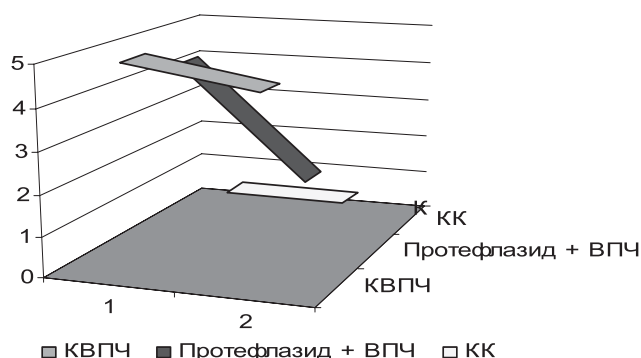


Рис. 12. Влияние Протефлазида на репродукцию ВПЧ при различных схемах введения препарата

Определение ДНК ВПЧ при обработке клеток ВНК препаратом спиртовой раствор Протефлазида осуществляли при одновременном введении препаратов и вируса; через 1 ч после введения вируса при следующих схемах введения препарата: 3-кратного введения препаратов через сутки после введения вируса. Тестирование ПЦР проводили на 5-е сутки культивирования клеток.

Обработка препаратами в течение короткого срока – 4–5 сут – культивирования не приводила к снижению вирусной нагрузки (рис. 13).

При более длительном культивировании – до 15 сут – в клетках, обработанных препаратом, наблюдалось угнетение репродукции ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований получена модель культивирования ВПЧ. Продуцирующая ВПЧ культура клеток получена методом трансфекции ДНК, выделенных из инфицированных клеток больных, суспензионных культур кле-

ток МТ-4 (суспензионная культура лимфобластоидных клеток человека) и перевиваемых клеток ВНК (клетки почки хомяка). Тестирование ВПЧ осуществляли методом ПЦР, по цитопатическому действию вируса, и цитологической характеристике – митотический индекс и аномальные митозы. Было установлено, что изоляты ВПЧ тестировались праймерами к ВПЧ 16 (1 образец), праймерами к 31, 35, 39, 59-му генотипам (1 образец) и праймерами к 18, 33, 45, 52, 58, 67-му генотипам (4 образца).

В ингибировании трансформации клеток участвуют три механизма: ингибирование клеточной пролиферации, индукция дифференциации клеток, индукция апоптоза клеток. Результаты исследования свидетельствуют, что Протефлазид и его активная структура стимулируют апоптоз. Следовательно, биофлавоноид Протефлазид и его активная структура могут ингибировать репродукцию ВПЧ и пролиферацию клеток.

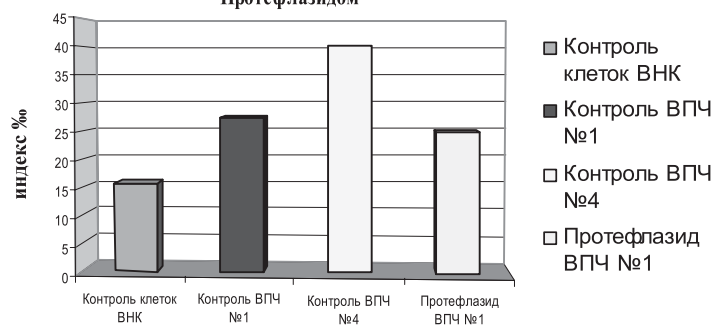
Для определения влияния препаратов спиртовой раствор Протефлазида, Протефлазид форте на репродукцию ВПЧ использовали разные схемы обработки ими. Определение ДНК ВПЧ при обработке клеток ВНК препаратами: спиртовой раствор Протефлазида, Протефлазид форте осуществляли при одновременном введении препаратов и вируса; через 1 ч после введения вируса; 3-кратного введения препаратов через сутки после введения вируса. Обработка препаратов в течение короткого срока не приводила к снижению вирусной нагрузки.

Длительное культивирование вируса с препаратами в клетках ВНК приводило к угнетению репродукции ВПЧ.

При изучении ингибировании было установлено, что препараты Протефлазида ингибировали репродукцию ВПЧ изолята № 4 (31, 35, 39, 59) на 2 lg ID50 по определению вирусной нагрузки ДНК ВПЧ.

Результаты цитологических исследований свидетельствуют, что препараты Протефлазида влияли на митотическую активность и уровень аномальных форм митозов инфицированных ВПЧ-клеток, нормализуя пролиферативную и деструктивную способность ВПЧ на уровне интактных клеток.

Митотический режим клеток ВНК при заражении их вирусами папилломы (ВПЧ1 и ВПЧ4) и обработке Протефлазидом



% аномальных митозов клеток ВНК при заражении их вирусами папилломы (ВПЧ1 и ВПЧ4) и обработке Протефлазидом

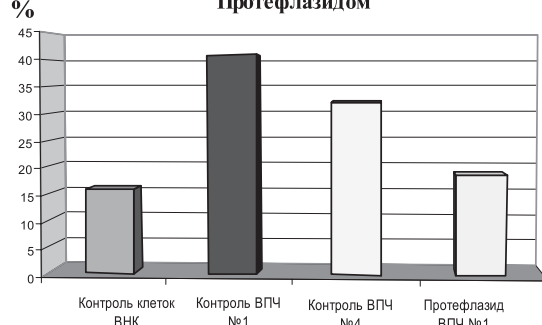


Рис. 13. Цитологическая характеристика

Профілактично-терапевтичні заходи у вагітних з припиненням розвитку ембріона в анамнезі (попереднє повідомлення)

Л.Б. Маркін, О.О. Матвієнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті наведені результати дослідження ефективності інтравагінального використання мікронізованого прогестерону (Ендометрину) у вагітних з припиненням розвитку ембріона в анамнезі. Визначено, що застосування Ендометрину у I триместрі гестації сприяє збереженню та розвитку вагітності у даного контингенту жінок.

Ключові слова: Ендометрин, припинення розвитку ембріона.

Однією з актуальних проблем сучасної перинатальної медицини є невиношування вагітності (НВ). Серед різних форм НВ особливе місце посідає припинення розвитку ембріона (ПРЕ), викидень, що не відбувся протягом I триместру вагітності [1].

Як відомо, в 40% випадків загроза переривання вагітності в ранні терміни гестації виникає внаслідок недостатньої продукції прогестерону жовтим тілом. Прогестерон необхідний для забезпечення рецептивності ендометрія до плідної яйцеклітини, її імплантації в ендометрій та наступного розвитку. Підвищуючи поріг збудливості м'язів матки, він запобігає відторгненню ембріона, тобто забезпечує збереження вагітності. Велике значення має імуносупресивний ефект прогестерону для забезпечення толерантності імунної системи материнського організму до антигенів плода. Прогестерон підвищує продукцію Th2-цитокінів (протизапальних), які призводять до утворення так званого прогестерон-індукованого блокувального фактора (PIBF), безпосередньо інгібує природні клітини-кілери (N/K клітини), знижує експресію окситоцинових рецепторів [2–5].

Мета дослідження полягала у визначенні ефективності інтравагінального використання мікронізованого прогестерону у вагітних з ПРЕ в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основну групу спостереження склали 10 жінок з 3–4-тижневою вагітністю, анамнез яких був ускладнений ПРЕ. У всіх випадках при попередньому перериванні вагітності не була доведена роль хромосомних порушень, генітальних інфекцій, імунологічних чинників, екстрагенітальних захворювань вагітних. Мікронізований прогестерон (Ендометрин) вводили вагінально по 1 таблетці (100 мг) 2 рази на день до 12 тиж гестації.

За допомогою ультразвукової системи «SA-8000EX» (Medison, Південна Корея) вимірювали внутрішній діаметр (ВД) плідного яйця та куприко-тім'яний розмір (КТР) ембріона. Останнє здійснювали з 6–7-тижневого терміну вагітності 4–5 разів з 7-денним інтервалом. Результати вимірювань порівнювали з такими, одержаними Т.В. Ходаревою, А.М. Стигар (1989) [6] при динамічному дослідженні вагітності, що нормально розвивається.

Контрольну групу спостереження склали 10 аналогічних вагітних, яким профілактично-терапевтичні заходи не про-

водили. Подібні дослідження здійснили у 10 вагітних з неускладненим анамнезом і фізіологічним перебігом ранніх термінів гестації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

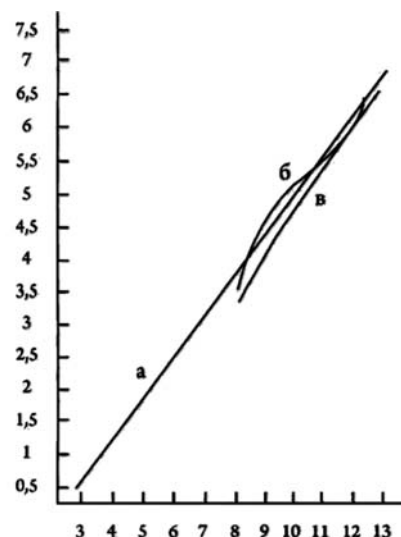
Динамічне ехографічне дослідження виявило, що в разі неускладненого перебігу I триместру вагітності швидкість росту плідного яйця складає 0,65 см, а збільшення КТР ембріона – 0,83 см на тиждень.

В основній групі спостереження у 2 випадках при 8–10-тижневому терміні гестації спостерігалось тимчасове відставання збільшення досліджуваних біометричних параметрів на 10–15% з подальшою нормалізацією росту ВД плідного яйця та КТР ембріона. У 1 вагітній динаміка росту ВД плідного яйця та КТР ембріона стабільно відставала від норми на 20–25% (мал. 1, 2). В результаті діагностовано ПРЕ при 11–12-тижневому терміні вагітності.

ПРЕ у вагітних контрольної групи мало місце у 2 випадках при 9–10 і у 2 випадках – при 11–12-тижневому терміні гестації.

Результати проведених досліджень засвідчили, що використання мікронізованого прогестерону (Ендометрину) у формі вагінальних таблеток позитивно впливає на перебіг ранніх термінів гестації у жінок з ПРЕ в анамнезі.

Інтравагінальний шлях введення препарату асоціюється з досягненням вищої локальної концентрації прогестерону



Мал. 1. Динаміка росту ВД плідного яйця:

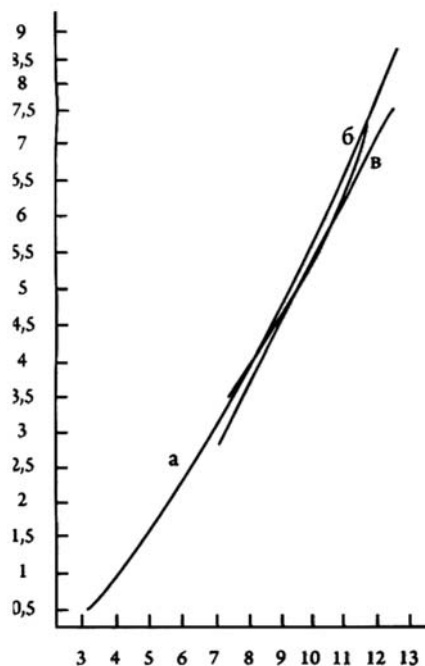
по вісі абсцис – термін вагітності, тиж;

по вісі ординат – ВД плідного яйця, см

а – норма

б – відставання росту на 10–15%;

в – відставання на 20–25%



Мал. 2. Динаміка росту КТР ембріона:

по вісі абсцисс – термін вагітності, тиж;

по вісі ординат – КТР ембріона, см

а – норма

б – відставання росту на 10–15%

в – відставання на 20–25%

безпосередньо в ендометрії (ефект першого проходження через матку).

ВИСНОВКИ

Інтравагінальне застосування Ендометрину (мікронізованого прогестерону) протягом I триместру гестації сприяє збереженню та підтриманню розвитку вагітності у жінок з ПРЕ в анамнезі.

Профилактически-терапевтические мероприятия у беременных с прерыванием развития эмбриона в анамнезе

Л.Б. Маркин, О.А. Матвиенко

В статье представлены результаты изучения эффективности интравагинального применения микронизированного прогестерона (Эндометрину) у беременных с прерыванием развития эмбриона в анамнезе. Установлено, что использование Эндометрину в I триместре гестации способствует сохранению и развитию беременности у данного контингента женщин.

Ключевые слова: Эндометрин, прерывание развития эмбриона.

Prophylactic-medical measures in pregnant women at the presence of embrional development interruption in the past history

L.B. Markin, O.O. Matvienkothe

The article presents the results of study of efficacy of intravaginal application of micronized progesterone (Endometrin) in pregnant women at the presence of embrional development interruption in past history. It was established that the usage of Endometrin in the first pregnancy trimester promote the maintenance and development of pregnancy in this women contingent.

Key words: Endometrin, embrional development interruption.

ЛІТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы невынашивания беременности / Под ред. В.М. Сидельниковой. – М., 2001. – 167 с.
2. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Учебное пособие / Н.Г. Кошелева и др. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 59 с.
3. Оценка клинической и лабораторной эффективности трансвагинального введения микронизированного прогестерона при угрозе произвольного выкидыша // А.Я. Сенчук, Б.В. Венцовский, В.Д. Мельничук и др. / Практикующий врач. – 2004. – № 3. – С. 35.
4. Резников А.Г. Прогестероны, беременность и здоровье плода // Доктор. – 2001. – № 3. – С. 43–45.
5. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение // Практикующий врач. – 2004. – № 3.
6. Ходарева Т.В., Стыгар А.М. Использование эхографии для изучения особенностей развития ранних сроков беременности при невынашивании // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 12. – С. 64–66.

Диеногест в лечении эндометриоза: обзор клинических данных

Andreas D. Ebert, Tina Wilson

Немецкий центр эндометриоза (German Endometriosis Centre), Берлин, Германия

Диеногест, представитель группы 19-нортестостерона

Эндоскопические операции для диагностики и лечения эндометриоза начали проводить в конце 70–80-х годов XX в. В то время во всем мире препаратом выбора считался даназол [1, 2]. Однако многочисленные андрогенные побочные реакции этого производного 17 α -этинилтестостерона [3, 4] способствовали активному изучению преимуществ прогестогенов [5] (рисунок), аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [6–8] и гестринона [9].



Рисунок. Влияние прогестагенов на эндометриоз

Вскоре после открытия диеногест, 17-гидроксис-3-оксис-19-нор-17 α -прегна-4,9-диен-21-нитрил представитель группы 19-нортестостерона, стал рассматриваться как потенциальный препарат выбора для лечения эндометриоза. Его благоприятные фармакокинетические, антигонадо-тропные и относительно сильные антиандрогенные свойства указывали на то, что он может стать ценным методом лечения [10].

В первом исследовании [11] 57 пациенток с симптоматическим эндометриозом получали диеногест в дозе 2 мг/сут в течение 6 мес. Пациентки, распределенные на группы в соответствии с эндоскопической классификацией эндометриоза (Endoscopic Endometriosis Classification, EEC) (32 EEC I, 14 EEC II, 5 EEC III, 6 EEC IV), перорально принимали диеногест в дозе 1 мг 2 раза в день. Для пациенток с межменструальным кровотечением эту дозу увеличили до 1 мг 3 раза в день. Перед началом лечения во второй половине менструального цикла фиксировались симптомы эндометриоза. Влияние диеногеста на эти симптомы оценивалось после первой менструации от начала терапии и во время 3-го и 6-го месяцев лечения. При проведении контрольной лапароскопии (после лечения) наблюдался регресс или исчезновение эндометриоидных поражений у 80,4% пациенток. Ранее существующие симптомы (дисменорея, предменструальная боль, диспареуния, хроническая тазовая боль, боль в спине, предменструальная боль в области мочевого пузыря, дисхезия, перимен-

струальное ректальное кровотечение и перименструальное кровотечение из мочевого пузыря) исчезли у 57,4% пациенток, уменьшились у 26,5%. Субъективное начало действия лечения – в течение 3-го месяца. Аменорея возникла в период между 4–6 мес у 38,2% пациенток. Увеличение дозы диеногеста до 1 мг 3 раза в день улучшило контроль цикла у 65,3% пациенток с межменструальным кровотечением. Невосприимчивое к терапии кровотечение во всех случаях можно было контролировать, сделав паузу в приеме препарата (5 дней).

При приеме диеногеста, по сравнению с даназолом или гестриноном, наблюдалось меньшее количество андрогенных побочных реакций. Первые исследования показали, что диеногест на ранних стадиях лечения эндометриоза имеет уровень эффективности, сопоставимый с уровнем даназола, гестринона, медроксипрогестерона ацетата (МРА) и аналогов ГнРГ (уменьшение эндометриоидных поражений и облегчение симптомов) [10, 11]. Кроме того, диеногест незначительно влияет на обмен липидов [12–14] и глюкозы [15].

Диеногест: от исследований с подбором дозы до длительного лечения с применением высоких доз

Недавно в ходе двух независимых программ клинических исследований, проводимых в Европе и Японии, оценивалось применение диеногеста для лечения эндометриоза [16, 17].

В открытом, рандомизированном, сравнительном, клиническом, 24-недельном исследовании определялась оптимальная доза диеногеста при лечении эндометриоза [16]. В исследовании приняли участие 68 пациенток с гистологически подтвержденным эндометриозом I–III стадии согласно классификации Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine – rAFS). Среди участниц 29 пациенток получали диеногест в дозе 2 мг/сут, а 35 женщин – 4 мг/сут. Набор участниц в дополнительную группу, где получали диеногест в дозе 1 мг/сут, был прекращен из-за кровотечения, которое возникло после включения в группу всего лишь 4 пациенток. Основной конечной точкой являлось изменение количества баллов по системе rAFS в период, начавшийся через 2 нед лечения и окончившийся через 2 нед после окончания исследования. Оценка переносимости диеногеста проводилась путем опроса пациенток в отношении побочных реакций, ассоциируемых с гормональным лечением эндометриоза. На конечном этапе исследования было 57 участниц. При лапароскопии выявлено, что диеногест в дозе 2 мг/сут и 4 мг/сут, принимаемый в течение 24 нед, значительно уменьшил среднее количество баллов по системе rAFS у пациенток с эндометриозом I–III стадии ($p < 0,001$ по сравнению с начальным этапом). Кроме того, диеногест облегчил симптомы, ассоциированные с эндометриозом (диспареунию, дисменорею, предменструальную боль и хроническую тазовую боль). Гинекологический осмотр стал менее болезненным через 24 недели приема препарата. Диеногест в целом хорошо переносился. Наиболее распространенными побочными реакциями были: боль в спине

(10,3% – в группе 2 мг и 5,9% – в группе 4 мг); утомляемость (соответственно 10,3% и 2,9%); болезненная дефекация (соответственно 6,9% и 5,9%); дискомфорт в молочной железе (соответственно 3,4% и 8,8%); боль в молочной железе (соответственно 3,4% и 11,8%) и алопеция (соответственно 3,4% и 14,7%). Межменструальное кровотечение наблюдалось у 55,2% пациенток в группе 2 мг и у 68,6% в группе 4 мг. Среднее количество эпизодов кровотечения в 28-дневный период составило соответственно $1,7 \pm 1,2$ и $1,4 \pm 0,9$. Необходимо отметить, что фиксировались лишь минимальные изменения массы тела. Значимых изменений в отношении давления или показателей лабораторных анализов не наблюдалось. Таким образом, доза диеногеста 2 мг 1 раз в день является оптимальной для лечения эндометриоза.

Также проводилось рандомизированное, двойное, слепое, многоцентровое, контролируемое, 24-недельное исследование в параллельных группах для изучения зависимости ответной реакции на прием дозы диеногеста, составляющей 1, 2 и 4 мг/сут [17]. В исследовании приняли участие 187 японских женщин с эндометриозом, рандомизированных в разные группы лечения. Основными конечными точками являлись общий уровень эффективности и безопасности. Общий уровень эффективности включал комплексную оценку улучшения по 7 признакам и симптомам эндометриоза (боль в нижней части живота, боль в области поясницы, боль при дефекации, диспареуния, боль во время гинекологического осмотра, ограниченная подвижность матки и уплотнение дугласова пространства). Общий уровень безопасности включал частоту возникновения, степень тяжести и следствия побочных реакций, показатели лабораторных анализов и эпизоды генитального кровотечения. Что касается общего уровня эффективности, то значительной взаимосвязи между дозой и ответной реакцией не зафиксировано. Все три дозы диеногеста продемонстрировали надлежащий уровень эффективности и переносимости, существенной разницы между ними не наблюдалось. Наиболее распространенной побочной реакцией было аномальное маточное кровотечение. Диеногест в дозе 2 и 4 мг/сут немного превосходил диеногест в дозе 1 мг/сут, а диеногест в дозе 4 мг/сут не имел дополнительного преимущества по сравнению с диеногестом в дозе 2 мг/сут. Уровень сыровоточного эстрадиола не изменился в группе 1 мг/сут, но значительно снизился в группах 2 и 4 мг/сут. Средний уровень эстрадиола в группе 2 мг/сут находился в пределах допустимого терапевтического окна (30–50 пг/мл) [17, 18], тогда как в группе 4 мг/сутки он составил меньше 30 пг/мл. Таким образом, диеногест в дозе 2 мг/сут является оптимальным для лечения эндометриоза с учетом уровня общей эффективности, переносимости и безопасности [17, 18].

«Диеногест в дозе 2 мг/сут является оптимальным для лечения эндометриоза с учетом уровня общей эффективности, переносимости и безопасности».

В другом неконтролируемом, пилотном, 24-недельном исследовании для определения влияния диеногеста в высокой дозе (10 мг два раза в день) [19] приняла участие 21 пациентка с лапароскопически подтвержденным эндометриозом. Через 24 нед лечения диеногестом при повторной лапароскопии зафиксировано уменьшение эндометриозидных поражений (у 75% пациенток с эндометриозом I степени, у 100% – II, у 66% – III и у 63% – IV). Оценка проводилась согласно пересмотренным критериям системы Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine – rASRM). Диеногест в дозе 20 мг/сут

значительно повлиял на общее количество баллов, количество баллов в отношении эндометриоза и количество баллов в отношении спаек (по системе rASRM). Наблюдалось клинически и статистически значимое уменьшение в среднем количестве баллов в отношении субъективных ключевых симптомов с $6,2 \pm 4,5$ до $1,8 \pm 2,6$ ($p < 0,0001$). При длительном приеме диеногеста прекращались регулярные менструальные кровотечения. Умеренное кровотечение, наблюдавшееся до приема высоких доз диеногеста, уменьшилось до мажущих выделений или аменореи ($p < 0,0001$). У 15 пациенток зафиксированы мажущие выделения в течение 2–72 дней, которые спонтанно прекращались. Таким образом, длительный прием диеногеста в высоких дозах является эффективным методом лечения эндометриоза [18, 19].

В Японии 135 пациенток приняли участие в нерандомизированном, многоцентровом, 52-недельном исследовании диеногеста, принимаемого в дозе 2 мг/сут [20]. У 72,5% пациенток через 24 нед и у 90,6% через 52 нед лечения уменьшились симптомы, ассоциируемые с эндометриозом. Наиболее распространенными побочными реакциями были: метроррагия (71,9%); головная боль (18,5%) и запор (10,4%). Наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение минеральной плотности костной ткани в области поясницы через 52 недели приема по сравнению с 24-недельным периодом. Авторы предположили, что эффективность диеногеста повышается суммарно, а его применение в течение длительного периода влияет на минеральную плотность костной ткани незначительно [18, 20].

«Эффективность диеногеста повышается суммарно, а его применение в течение длительного периода влияет на минеральную плотность костной ткани незначительно».

Аналоги ГнРГ и диеногест: новые партнеры в эндокринном лечении эндометриоза?

Общезвестно, что эндометриоз является хроническим заболеванием, которое зависит от уровня эстрогена [21–23]. Дополнительные методы лечения могут помочь женщинам, страдающим этим заболеванием. Проводились три исследования, сравнивающие диеногест с «золотым стандартом» лечения – аналогом ГнРГ (трипторелин, бусерелин ацетат и лейпролид ацетат) в комбинации с терапией прикрытия.

Диеногест и трипторелин

Многоцентровое, открытое, рандомизированное, проспективное, клиническое, 16-недельное исследование сравнивало уровень эффективности диеногеста в дозе 2 мг/сут и трипторелина, вводимого внутримышечно в дозе 3,75 мг/мес, для послеоперационного лечения эндометриоза [24]. В группу диеногеста вошло 59 пациенток, в группу трипторелина – 61. Все пациентки страдали эндометриозом II–IV степени (по системе rAFS). Через 4 мес после эндокринной терапии проводилась повторная лапароскопия. Разница в количестве баллов по системе rAFS между группами диеногеста и трипторелина была статистически незначимой. Общий уровень удовлетворенности лечением составил соответственно 86,2% и 80% ($p = 0,39$). Профиль клинической безопасности был одинаковым, за исключением частоты мажущих выделений, которые чаще возникали в группе диеногеста (61,6% по сравнению с 25,4%), и приливов, которые чаще возникали в группе трипторелина (61,2% по сравнению с 9,6%). Таким образом, диеногест имеет такой же уровень эффективности, как и трипторелин, в отношении послеоперационного лечения эндометриоза.

Диеногест предлагается в качестве новой медикаментозной альтернативы аналогам ГнРГ.

Диеногест и бусерелина ацетат

Японское, многоцентровое, рандомизированное, двойное, слепое, контролируемое, клиническое, 24-недельное исследование фазы III сравнивало уровень эффективности и безопасности двух препаратов – перорального диеногеста в дозе 2 мг/сут и бусерелина ацетата в дозе 900 мкг/сут, для лечения эндометриоза [25]. В исследовании приняла участие 271 пациентка, рандомизированная на получение диеногеста в дозе 1 мг 2 раза в день (n=137) или бусерелина ацетата в дозе 300 мкг три раза в день (n=134). Исследование закончили 88% пациенток в группе диеногеста и 86% пациенток в группе бусерелина. В обеих группах количество баллов в отношении субъективных симптомов во время менструального цикла значительно снизилось (боль в нижней части живота, ломбаго, боль при дефекации, диспареуния и боль при осмотре). Между двумя группами не зафиксировано различий в изменениях уровня боли в нижней части живота и ломбаго, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Овариальные эндометриомы уменьшились на 47,4±53% в группе диеногеста и на 46,1±50,6% в группе бусерелина. Наиболее частыми побочными реакциями были: вагинальное кровотечение (мажущие выделения или межменструальное кровотечение у 95% пациенток в группе диеногеста и у 67% пациенток в группе бусерелина); приливы (соответственно у 50% и 67%) и головная боль (соответственно у 25% и 34%). Никто из участниц не прекратил принимать препараты из-за вагинального кровотечения или головной боли. При этом одна пациентка из группы диеногеста и две пациентки из группы бусерелина отказались от дальнейшего приема из-за приливов. В группе бусерелина минеральная плотность костной ткани значительно снизилась (p=0,0030). Кроме того, сывороточный уровень эстрадиола в группе бусерелина снизился от начального лечения на 21±38 пг/мл, а в группе диеногеста на 16-й неделе сывороточный уровень эстрадиола составил 38±56 пг/мл.

Таким образом, диеногест имеет такой же уровень эффективности, как и интраназальный бусерелина ацетат, в отношении облегчения боли, ассоциированной с эндометриозом, а также меньше влияет на минеральную плотность костной ткани.

Диеногест и лейпролида ацетат

Рандомизированное, многоцентровое, открытое, 24-недельное исследование сравнивало уровень эффективности перораль-

ного диеногеста в дозе 2 мг/сут и лейпролида ацетата, вводимого внутримышечно в дозе 3,75 мг один раз в 4 нед, для облегчения боли, ассоциированной с эндометриозом [26]. В этом исследовании приняли участие 252 пациентки из 17 европейских центров. Участницы рандомизированы на получение лейпролида ацетата (n=128) или диеногеста (n=124). Исследование закончили 87,9% из группы диеногеста и 93,8% из группы лейпролида ацетата. Основным показателем эффективности являлось абсолютное изменение уровня боли в области таза, ассоциированной с эндометриозом, измеренного в начале и конце исследования с помощью ВАШ. Дополнительным показателем эффективности было улучшение в оценке боли в области таза по ВАШ и изменение модифицированного профиля степени тяжести по Бибероглу-Берман (Biberoglu-Behrman). Проводилась оценка качества жизни с использованием краткого опросника (Short Form-36 Health Survey). Через 24 нед исследования в группах и диеногеста, и лейпролида ацетата значительно снизились баллы в оценке по ВАШ. Доказано, что диеногест является таким же эффективным, как и лейпролида ацетат, для облегчения боли, ассоциированной с эндометриозом (p<0,0001). Что касается дополнительных показателей эффективности, то количество женщин с улучшенными показателями по ВАШ в конце исследования было одинаковым в обеих группах. Основные побочные реакции препаратов представлены в таблице. В отличие от результатов Момоеда и соавторов [17], установлено, что диеногест в дозе 2 мг/сут обеспечил постоянный уровень эстрадиола 250 пмоль/л – до и после исследования. Как ожидалось, лейпролида ацетат типично снизил уровень эстрадиола и вызвал общеизвестные симптомы гипоестрогении. Во второй части исследования аменорея наблюдалась у 75,9% пациенток в группе лейпролида ацетата и у 38,9% в группе диеногеста. Качество жизни с небольшим преимуществом улучшилось в группе диеногеста.

Обеспечивая хороший уровень безопасности и переносимости, пероральный диеногест в дозе 2 мг/сут, принимаемый в течение 24 нед, продемонстрировал такой же уровень эффективности, как и депо лейпролида ацетата, для облегчения боли, ассоциированной с эндометриозом.

Влияние на функцию яичников и овуляцию

Новые прогестогены могут использоваться в качестве контрацепции [27]. Во многих европейских странах используются контрацептивные таблетки, содержащие этинилэстрадиол и ди-

Профиль безопасности диеногеста и лейпролида ацетата. Адаптировано из [26]

Побочные реакции	Диеногест 2 мг/сутки (n=124)		Лейпролида ацетат* 3,75 мг/4 недели (n=128)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Головная боль	15	12,5	25	19,5
Увеличение массы тела	8	6,7	5	3,9
Депрессия	6	5,0	11	8,6
Сниженное либидо	5	4,2	8	6,3
Акне	5	4,1	6	4,7
Алопеция	4	3,3	7	5,5
Мигрень	3	2,5	6	4,7
Нарушение сна	2	1,7	10	7,8
Вагинальная сухость	2	1,7	9	7,0
Приливы	0	0,0	9	7,0

* – комбинация лейпролида ацетата и терапии прикрытия является «золотым стандартом» лечения эндометриоза в Германии, поэтому следует критически рассматривать побочные реакции в группе лейпролида ацетата. Однако частота возникновения приливов, зафиксированная в дневниках, является удивительно низкой в группе лейпролида ацетата (7%). Частота возникновения аномального маточного кровотечения не представлена.

еногест. Исследование многократных доз продемонстрировало, что диеногест в дозе более 1 мг/сут вызывает ановуляторное состояние через 1 мес применения [28]. Диеногест в дозе 2 мг/сут снижает сывороточный уровень прогестерона до ановуляторных значений, лишь умеренно влияя на сывороточный уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона [28]. Диеногест дополнительно оказывает значительное периферическое влияние на яичники. Ультразвуковое исследование у обезьян выявило прямое ингибирующее влияние диеногеста на фолликулогенез [29]. В настоящее время моно-препарат диеногест в дозе 2 мг/сут предназначен для лечения эндометриоза, а не для контрацепции, поэтому параллельно рекомендуется применять негормональный контрацептивный метод.

«Этот важный шаг является не прекращением попыток оптимизации лечения эндометриоза, а началом поиска нового метода влияния на причины данного заболевания».

Заключение

Вскоре на рынке Европы появится новый препарат, содержащий диеногест в дозе 2 мг/сут, – Визан. Данные о безопасности и эффективности этого препарата свидетельствуют, что он обеспечивает длительное эффективное лечение для пациенток, страдающих эндометриозом [10, 11, 16, 17, 19, 20, 24–26]. Однако этот важный шаг является не прекращением попыток оптимизации лечения эндометриоза, а началом поиска нового метода влияния на причины данного заболевания [30, 31].

ЛИТЕРАТУРА

- Rönnerberg L, Ylöstalo P, Järvinen PA. Effects of danazol in the treatment of severe endometriosis. *Postgrad Med J* 1979; 55 (suppl 5): 21–6.
- Rannevik G. Hormonal, metabolic and clinical effects of danazol in the treatment of endometriosis. *Postgrad Med J* 1979; 55 (suppl 5): 14–20.
- Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 645–54.
- Hardt W. Klinisch relevante Nebenwirkungen von Danazol. *Gynäkol Prax* 1987; 11: 457–70.
- Luciano AA, Turksoy N, Carleo J. Evaluation of oral medroxy – progesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 323–7.
- Schweppe K-W, Wynn RM. Endocrine dependency of endometriosis: an ultrastructural study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17: 193–208.
- Lemay A, Maheux R, Jean C, Faure N. Efficacy of different modalities of LHRH agonist (buserelin) administration on the inhibition of the pituitary ovarian axis for the treatment of endometriosis. In: Rolland R, Chadha DR, Willemsen WNP, eds. *Gonadotropin down-regulation in gynecologic practice*. New York: Liss, 1986; 157–73.
- Cirkel U, Schweppe K-W, Ochs H, Scheider HPG. [Metabolic effects and general side effects in the treatment of endometriosis with an LHRH agonist]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1987; 47: 154–7.
- Coutinho EM. Treatment of endometriosis with gestrinone (R-2323), a synthetic antiestrogen, antiprogesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 144: 895–8.
- Kühler G. Testung des Gestagens Dienogest zur postkoitalen Kontrazeption und zur Behandlung der Endometriose [Dissertation]. Greifswald University, Germany, 1986.
- Köhler G, Göretzlehner G, Amon I. [Therapy of endometriosis with dienogest]. *Zentralbl Gynäkol* 1987; 109: 795–801.
- Köhler G, Brachmann K. Veränderung von Parametern des Fettstoffwechsels unter der Endometriosebehandlung mit Dienogest. *Z Klin Med* 1987; 42: 2103–5.
- Köhler G, Göretzlehner G, Brachmann K. Lipid metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 633–5.
- Köhler G, Lembke S, Brachmann K, et al. [Behavior of parameters of liver metabolism in intermediate-term use of the gestagen dienogest in the treatment of endometriosis]. *Zentralbl Gynäkol* 1989; 111: 807–10.
- Nikschick S, Köhler G, Männchen E. Carbohydrate metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Exp Clin Endocrinol* 1989; 94: 211–14.
- Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 108: 21–5.
- Momoeda M, Taketani Y, Terakawa N, et al. A randomized double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther* 2007; 35: 796–83.
- Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Women's Health (Lond)* 2010; 6: 27–35.
- Schindler AE, Henkel A, Moore C, Oettel M. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2009; Dec 15 [Epub ahead of print].
- Momoeda M, Harada T, Terakawa N et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 1069–76.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268–79.
- Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 529–38.
- Özkan S, Arici A. Advances in treatment options of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67: 81–91.
- Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 77: 684–92.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 675–81.
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–41.
- Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 169–78.
- Moore C, Carol W, Graser T, et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile woman. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 271–8.
- Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, et al. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 636–41.
- Meola J, Rosa E Silva JC, Dentillo DB, et al. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009; Feb 5 [Epub ahead of print].
- Zubor P, Hatok J, Galo S, et al. Anti-apoptotic and pro-apoptotic gene expression evaluated from eutopic endometrium in the proliferative phase of the menstrual cycle among women with endometriosis and healthy controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 172–6.

Лечение эндометриоза номегестрола ацетатом

(результаты двух предварительных исследований)

П. Доранжон², М. Бюва-Эрбо¹, Ж. Бюва¹, Ж.Л. Тома³

¹Центр исследований и лечения патологии репродуктивной системы и психосоматики, Лилль

²Реймс

³Лаборатория Theramex, Тур ле Меркюрьяль, Баньоле Седекс

Gynecologie, 1993. I. 3. – 139–143

Эффекты номегестрола ацетата в лечении эндометриоза были оценены в двух предварительных исследованиях. Одно исследование было открытым (n=15), а второе – контролируемым, двойным слепым (n=10). Целью этих двух исследований было сравнение эффективности, переносимости и приверженности лечению при помощи номегестрола ацетатом двух ежедневных доз (5 и 10 мг), принимаемых в течение шести последовательных месяцев пациентками с эндометриозом I–III стадии.

В каждом исследовании две дозы номегестрола ацетата улучшили функциональную симптоматику и уменьшили по меньшей мере на 40% показатель лапароскопии, установленный в соответствии с критериями Американского общества фертильности (American Fertility Society).

В контролируемом исследовании клиническое улучшение было значительным при приеме 5 и 10 мг в день, но значительно большим при использовании меньшей дозы. Однако уменьшение показателя лапароскопии не достигло уровня значимости ввиду малого количества обследованных пациентов.

В целом генитальные кровотечения были более частыми при приеме дозы 10 мг в день, чем 5 мг в день (56,9% против 32,5% циклов).

Результаты этих двух предварительных исследований позволили выбрать дозу 5 мг в день для последующих клинических исследований.

Ключевые слова: эндометриоз, прогестаген, номегестрола ацетат.

Эндометриоз – это доброкачественное, но прогрессирующее заболевание, от которого страдают около 2% женщин [4]. Обычно спонтанное выздоровление происходит после менопаузы, когда деятельность яичников прекращается.

Медицинское лечение оправдано, если размеры поражений не требуют хирургического вмешательства или в дополнение к операции, особенно, при наличии болевого симптома [4, 16].

Препараты для лечения эндометриоза, будь-то данатрол, агонисты рилизинг-гормона или прогестагены, имеют общую

характеристику – они проявляют антигонадотропное действие, позволяя тем самым остановить действие яичников.

Что касается прогестагенов, то их принимают постоянно в течение нескольких последовательных месяцев так, чтобы создать эндометриальную атрофию, вызывающую аменорею, и уменьшить эктопические очаги эндометриоза [1, 9].

Вследствие усиления их антиэстрогенного и антигонадотропного действий производные 19-нортестостерона применяются наиболее часто, но при используемых дозах они вызывают нежелательные побочные эффекты и метаболические нарушения в связи с их андрогенным действием.

Номегестрола ацетат (Лютенил®) – это прогестаген, производное норпрогестерона, не оказывающий андрогенного действия, и поэтому он хорошо переносится [6, 7, 12].

Его антигонадотропное действие было подтверждено при лечении женщины в период овуляторной активности, принимающей препарат в течение 20 дней на цикл из расчета 5 мг в день [3], что позволило предвидеть его эффективность в случае постоянного применения при эндометриозе.

Цель настоящей работы – изложить результаты двух предварительных исследований (одно исследование является открытым, второе – контролируемым), во время которых препарат принимали в двух разных дозах (5 и 10 мг в день) женщины, страдающие симптоматическим эндометриозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом исследовании 15 пациенток, средний возраст которых составляет 32,9±1,4 года, проходили лечение при помощи номегестрола ацетата (Лютенил®) с ежедневной дозой 5 или 10 мг, согласно выбору исследователя, в течение 6 мес.

В контролируемом исследовании, проведенном двойным слепым методом, 10 пациенток, средний возраст которых составляет 30,1±0,9 года, были распределены в случайном порядке на две идентичные группы: 5 из них получали 5 мг номегестрола ацетата в день (одна таблетка Лютенил®), а 5 других пациенток получали двойную дозу. Лечение проводили двойным слепым методом в течение 6 последовательных месяцев.

Таблица 1

Характеристики пациенток в зависимости от ежедневной дозы номегестрола ацетата при лечении эндометриоза

	Открытое исследование		Контролируемое исследование	
Ежедневная доза (мг)	5	10	5	10
Количество пациенток	9	6	5	5
Возрастная категория (лет)	20-38	30-43	26-31	30-34
ИМТ ¹ (кг/м ²) среднее значение ± SEM ²	20,0±0,77	20,9±0,80	20,7±1,30	21,7±1,71
Стадия эндометриоза ³				
I	1	0	1	3
II } n	6	4	1	2
III }	2	2	3	0

¹ИМТ = индекс массы тела; ²SEM – ошибка средней величины; ³Согласно Американскому обществу фертильности [2].

Результаты лечения эндометриоза номегестрола ацетатом из расчета 5 и 10 мг в день (результаты открытого исследования)

		5 мг в день (n=9)			10 мг в день (n=6)		
		До	Через 3 мес	Через 6 мес	До	Через 3 мес	Через 6 мес
Функциональная симптоматика	Дисменорея	8	3	1	5	2	2
	Диспареуния	6	3	2	4	2	2
	Тазовая боль	7	3	1	5	3	2
	Средний клинический показатель (среднее значение \pm SEM)	4,8 \pm 0,89	2,0 \pm 1,01	0,6 \pm 0,24	4,2 \pm 1,01	2,2 \pm 1,09	1,8 \pm 1,17
Результаты лапароскопии	Стадия I	1	-	5	0	-	0
	Стадия II	6	-	4	4	-	6
	Стадия III	2	-	0	2	-	0
	Средний показатель лапароскопии (среднее значение \pm SEM)	11,1 \pm 1,90	-	6,3 \pm 1,36	14,0 \pm 0,68	-	8,3 \pm 0,49

В эти два исследования были включены пациентки с диагнозом эндометриоз I-III стадии согласно классификации Американского общества фертильности (American Fertility Society). Клинические характеристики пациентов до начала лечения приведены в табл. 1.

Оба исследования проводили идентично. Все женщины, включенные в лечение, страдали от эндометриоза, что было подтверждено при помощи лапароскопии, проведенной менее 3 мес до начала исследования. Все они не имели противопоказаний к лечению при помощи синтетических прогестагенов.

Пациентки были опрошены, прошли общее и гинекологическое клиническое обследование в начале исследования, а потом после 3 и 6 мес лечения.

В течение этих исследований интенсивность основных функциональных симптомов (дисменорея, диспареуния, тазовая боль) была оценена при помощи полуколичественной балльной шкалы от 0 (отсутствие симптома) до 3 (симптом значительной интенсивности) так, чтобы путем сложения получить совокупный клинический показатель от 0 до 9. Объективные данные гинекологического исследования также были зафиксированы.

Также были изучены изменения массы тела и артериального давления, клиническая переносимость лечения, а также приверженность лечению в отношении частоты и обильности генитальных кровотечений.

Вторая лапароскопия была проведена на 6-м месяце лечения.

Только исследование двойным слепым методом стал предметом статистического исследования. Клинические данные и данные лапароскопии до и во время лечения были сравнены для каждой дозы при помощи парного двухвыборочного t-теста Стьюдента. Для сравнения между двумя группами был использован дисперсионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения в открытом исследовании

По данным табл. 2, средний первоначальный показатель лапароскопии был более высоким в группе пациенток, принимавших по 10 мг номегестрола ацетата (14,0 \pm 0,68 против 11,1 \pm 1,90). Тем не менее, обе дозы привели к идентичному уменьшению среднего показателя

лапароскопии, с 11,1 до 6,3 при приеме 5 мг в день номегестрола ацетата и с 14,0 до 8,3 при приеме 10 мг в день. В совокупности, показатель лапароскопии уменьшился по прошествии 6 мес лечения в 7 случаях и остался без изменений в 8 других случаях. Никакого ухудшения эндометриозных поражений не наблюдалось при проведении второй лапароскопии.

В обеих группах функциональная симптоматика улучшилась в одинаковой мере через 3 мес. Более явное улучшение до 6-го месяца наблюдалось у пациенток, принимавших ежедневно 5 мг номегестрола ацетата.

Гинекологическое обследование подтвердило эти данные, подтверждая у большинства женщин уменьшение боли и аномалий, наблюдаемых при пальпации влагалища (фиксированная ретрофлексия матки, ощущение уплотнения или узелков во влагалище).

Эффективность лечения в контролируемом исследовании

Перед лечением значительного различия между антропометрическими данными (возраст, масса тела, рост и индекс массы тела) в обеих группах не было. Результаты табл. 3 свидетельствуют, что также отсутствовали различия и в функциональной симптоматике эндометриоза. С другой стороны, средний показатель лапароскопии изначально был более высоким в группе пациенток, которым предполагался прием 5 мг номегестрола ацетата. Однако разница не достигала порога значимости.

Одна пациентка, которая проходила лечение при помощи 10 мг номегестрола ацетата, отказалась от лапароскопии после лечения. После 6 мес средний показатель лапароскопии уменьшился с 16,6 до 8,8 и с 6,0 до 1,8 при приеме 5 мг и 10 мг соответственно, но уменьшение показателя не является статистически значимым ни в одной из двух групп.

Никакого ухудшения эндометриозных поражений не наблюдалось при проведении второй лапароскопии. Полное выздоровление наблюдалось при приеме 10 мг в день номегестрола ацетата у пациентки, имевшей стадию I до начала лечения. Уменьшение эндометриозных очагов поражений наблюдалось в четырех других случаях.

Клинический показатель, позволяющий оценить функциональную симптоматику, значительно уменьшился при обеих дозах после 6 мес лечения. В конце исследования функциональные признаки полностью исчезли у пациенток, принимавших по 5 мг в день. Улучшение бы-

Таблица 3

Эффекты от лечения эндометриоза при помощи номегестрола ацетата из расчета 5 и 10 мг в день (результаты контролируемого исследования)

		5 мг в день (n=9)			10 мг в день (n=6)		
		До	Через 3 мес	Через 6 мес	До	Через 3 мес	Через 6 мес
Функциональная симптоматика	Дисменорея	5	0	0	4	2	0
	Диспареуния	2	2	0	2	2	2
	Тазовая боль	1	2	0	2	2	1
	Средний клинический показатель (среднее значение \pm SEM)	3,0 \pm 0,55	1,8 \pm 0,97	0**	3,6 \pm 1,60	1,6 \pm 0,81	1,4* \pm 0,98
Результаты лапароскопии	Стадия 0	-	-	-	-	-	0
	Стадия I	1	-	3	3	-	3
	Стадия II	1	-	1	2	-	1
	Стадия III	3	-	1	0	-	0
	Средний показатель лапароскопии (среднее значение \pm SEM)	16,6 \pm 4,71	-	8,8 \pm 3,79	6,0 \pm 1,75	-	1,8 \pm 1,11

ло менее значительным при приеме 10 мг в день, при этом разница между двумя группами была значительной ($p < 0,05$).

Переносимость и приверженность лечению

Ни одна из пациенток не была вынуждена прекратить лечение из-за побочных эффектов. Побочные эффекты были умеренной интенсивности и часто временными; они распределялись так:

- при приеме 5 мг в день: приливы жара (1 раз); тяжесть в ногах и головная боль (1 раз); вагинальная сухость (3 раза); функциональные расстройства пищеварительной системы (3 раза);
- при приеме 10 мг в день: приливы жара (1 раз); нервозность (1 раз).

Генитальные кровотечения типа «кровянистые выделения из влагалища между менструациями» наблюдались в течение 26 циклов из 80 (32,5%) при приеме 5 мг в день, и в течение 37 циклов из 65 (56,9%) при приеме 10 мг в день. Они были умеренной интенсивности и временными в большинстве случаев, кроме двух пациенток, принимавших по 10 мг в день, у которых частота во время цикла плохо определялась.

Изменения массы тела и артериального давления указаны в табл. 4. Увеличение массы тела после 6 мес постоянного лечения составило 2,2 кг при дозе 5 мг в день и 1,6 кг при дозе 10 мг в день. Заметных изменений артериального давления не было.

Несмотря на внедрение на рынок даназола и агонистов ГнРГ, прогестагены для непрерывного применения продолжают использоваться при эндометриозе ввиду их эффективного действия на очаги поражения и функциональные симптомы, в частности, на тазовую боль [16]. Большинство проведенных исследований касались мед-роксипрогестерона ацетата [8, 10, 13, 14] или производных 19-нортестостерона [5, 11, 15].

Несмотря на малое количество пациентов, результаты обоих представленных исследований свидетельствуют о том, что номегестрола ацетат (Лютенил®), принимаемый постоянно в течение 6 последовательных месяцев, является эффективным при I–III стадиях заболевания. Эта эффективность подтверждается объективным уменьшением очагов поражений, которое не отличается при двух разных исследованных дозах. В исследовании, проведенном двойным слепым методом, уменьшение функциональной симптоматики, которая изначально была схожей в обеих группах, является статистически значимым. Результаты свидетельствуют даже о более выраженном действии дозы 5 мг в день на уменьшение выраженности клинических симптомов, хотя в этой группе эндометриозные поражения до начала лечения были более выраженными.

В целом, переносимость лечения была хорошей и аналогичной для обеих исследуемых доз. Побочные эффекты были немногочисленными, умеренной интенсивности и без негативного влияния на продолжение лечения. Многие из них, как, например, приливы жара и вагинальная сухость,

Таблица 4

Изменение массы тела и артериального давления во время непрерывного лечения при помощи номегестрола ацетата в двух дозах

		До	Через 3 мес	Через 6 мес
5 мг в день (n=14)	Масса тела (кг)	55,6 \pm 1,93	56,0 \pm 1,86	57,8 \pm 2,22
	САД (мм рт.ст.)	121,4 \pm 2,31	124,3 \pm 2,60	123,9 \pm 2,43
	ДАД (мм рт.ст.)	70,0 \pm 2,55	70,0 \pm 2,28	68,6 \pm 2,51
10 мг в день (n=10)	Вес (кг)	56,7 \pm 2,09	58,1 \pm 1,79	58,3 \pm 2,25
	САД (мм рт.ст.)	125,9 \pm 3,33	126,8 \pm 2,59	125,0 \pm 2,57
	ДАД (мм рт.ст.)	68,2 \pm 3,10	69,5 \pm 3,11	72,3 \pm 2,52

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление. Значения выражены в сред. знач. \pm SEM (ошибка средней величины)

являются побочными эффектами гипозестрогении, вызванной непрерывным прогестагенным лечением. Признаков вирилизации, которые наблюдаются при приеме производных 19-нортестостерона, не было. Номегестрола ацетат не оказывал влияния на показатели артериального давления.

Промежуточные вагинальные кровотечения, которые часто встречаются при постоянном приеме прогестагенов, влияют на приверженность лечению. В двух объединенных исследованиях частота кровянистых выделений из влагалища между менструациями была практически в два раза меньше при приеме 5 мг, чем при приеме 10 мг номегестрола ацетата.

Эффективность производного норpregнана при эндометриозе подтверждает антигонадотропное действие, доказанное наряду с этим у женщин в период генитальной активности, ежедневно принимающих дозу 5 мг в день в течение 20 дней на цикл [3].

Оба предварительных исследования, представленные в данной статье, были проведены на ограниченном количестве пациенток. Поэтому их результаты требуют подтверждения на большем количестве пациенток. Тем не менее, они позволяют рекомендовать для последующих исследований дозировку 5 мг в день, которая при идентичной эффективности, как бы то ни было, приводит к менее частым кровянистым выделениям из влагалища между менструациями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrew M.C. Effects of progestin induced pseudo-pregnancy on endometriosis: clinical and microscopic studies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1959. Vol. 78. - P. 776.
2. American Fertility Society - Revised American Fertility Society classification of endometriosis : 1985 // *Fertil. Steril.* - 1985. - Vol. 43. - P. 351-352.
3. Bazin B., Thevenot R., Bursaux C.D., Paris J. Effect of nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women // *Br. J. Obstet. Gynecol.* - 1987. - Vol. 94. - P. 1199-1204.
4. Bruhat M.A., Canis M., Glowaczower E. Endometriose externe. *Encycl. Med. Chir. (Paris - France) Gynecologic*, 150 A10, 12, 1987, 8 p.
5. Donnez J., Lemaire Rubbers M., Karaman Y., Nisolle-Pochet M., Casanas-Roux F. Combined (hormonal and microsurgical) therapy in infertile women with endometriosis // *Fertil. Steril.* - 1987. - Vol. 48. - P. 239-242.
6. Dorangeon P., Thomas J.L., Lumbroso M., Paris J., Doran-Ceon P. Etude comparative des effets de Vacetate de nomegestrol (MOM.) et de l'acetate de norethisterone (NOR) sur les lipides au cours du traitement substitutif de la menopause // *Ann. Endocrinol.* - 1987. - Vol. 48. - P. 264 (abstract 168).
7. Dorangeon P., Thomas J.L., Lumbroso M., Hazard M.C. Dorangeon S. Effects of nomegestrol acetate on carbohydrate metabolism in premenopausal women. XIII World Congress of Gynaecology and Obstetrics (FIGO), Singapour, 1991.
8. Luciano A.A., Turksoy R.N., Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis // *Obstet. Gynecol.* - 1988. - Vol. 72. - P. 323-327.
9. Mahmood T.A., Templeton A. Pathophysiology of mild endometriosis: review of literature // *Hum. Reprod.* - 1990. - Vol. 5. - P. 765-784.
10. Moghissi K., Boyce C.R. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate // *Obstet. Gynecol.* - 1976. - Vol. 47. - P. 265-267.
11. Netter A., Lambert A., Jondet M.C. Action de Goenan-thate de norethisterone (O-Net) sur l'endometriose. Etude clinique et biologique de 20 cas // *Gynecologic.* - 1980. - Vol. 31. - P. 293-296.
12. Paris J., Thevenot R., Bonnet P., Granero M. The pharmacological profile of TX 066 (17-alpha-acetoxy-6-methyl-19-nor-4,6-pregna-diene-3,20-dione), a new oral progestative // *Arzneim. Forsch./Drug Res.* - 1983. - Vol. 33. - P. 710-715.
13. Roland M., Leisten D., Kane R. Endometriosis therapy with medroxyprogesterone acetate // *J. Reprod. Med.* - 1976. - Vol. 17. - P. 249-252.
14. Teunma S., Ronnberg L., Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery // *Gynecol. Endocrinol.* - 1987. - Vol. 1. - P. 363-371.
15. William B.F.P. Conservative management of endometriosis : follow up observations of progestin therapy // *Obstet. Gynecol.* - 1967. - Vol. 30. - P. 76-82.
16. Zorn J.R. Traitement medical de l'endometriose // *Rev. Prat.* - 1990. - Vol. 40. - P. 1097-1099.



Лютеніл

НОМЕГЕСТРОЛУ АЦЕТАТ
похідне 19 нор-прогестерону



Ідеальний баланс ефективності та переносимості

Експерт жіночого здоров'я

РП № UA/9005/01/01



EUROMEDEX

Представництво "Євромедекс Франс",
м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НП 43,
тел./факс: (044) 501-24-38



Дисменорея и спазм гладкомышечной ткани — аспекты этиотропной терапии

Е. Н. Голчук

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

Из всех видов чувствительности боль занимает особое место, она влечет за собой стимуляцию различных отделов нервной и эндокринной систем, для нее нет единого универсального раздражителя.

Дисменорея в современном понимании представляет собой совокупность различных болезненных ощущений и дискомфортных состояний, испытываемых женщиной при менструации. Несмотря на большое количество исследований, посвященных данной проблеме, наиболее дискуссионными остаются вопросы терапии. При подборе терапевтического препарата следует учитывать возраст пациентки, интенсивность боли, ранее проводимое лечение, обезболивающие средства и их эффективность, состояние функции печени, почек, фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Развитие побочных эффектов нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) — наиболее патогенетически оправданных препаратов в терапии дисменореи — обусловлено механизмом действия последних, связанным с ингибированием синтеза циклооксигеназы. Возможность повлиять на один из этиологических факторов развития дисменореи предоставляется при использовании спазмолитиков.

Ключевые слова: дисменорея, боль, спазм, Но-шпа®.

По данным ВОЗ, боль периодически испытывают от 7 до 64% населения, что в 40% случаев является причиной обращения к врачу. При этом временной интервал между появлением жалоб на боль и верификацией диагноза составляет в среднем от 8 до 37 нед [1, 13].

Из всех видов чувствительности боль занимает особое место, она влечет за собой стимуляцию различных отделов нервной и эндокринной систем, для нее нет единого универсального раздражителя [11].

Восприятие организмом болевых стимулов происходит посредством ноцицепции (от лат. *noces* — вредный). Специфическими «проводниками» полученного ноцирецепторами возбуждения являются два типа нервных волокон: толстые миелинизированные и тонкие немиелинизированные, филогенетически более примитивные, представленные и в поверхностных тканях, и во внутренних органах. Ноцицептивные нервные окончания являются хемочувствительными, поскольку воздействие всех раздражителей, вызывающих ощущение боли (механических, термических, воспалительных, ишемических, химических), связано с изменением химического окружения ноцицепторов. К группе химических (гуморальных) медиаторов, участвующих в ноцицептивной передаче и регуляции потока болевых импульсов, относят: нейротрансмиттеры, кинины, простагландины, молочную кислоту, АТФ, ионы калия, опиоидные пептиды [11, 13].

Жалобы на болезненные менструации остаются частой причиной обращения современной женщины к гинекологу [5, 10].

Дисменорея в современном понимании представляет собой совокупность различных болезненных ощущений и дискомфортных состояний, испытываемых женщиной при менструации. Существующий термин «альгоменорея», применяемый в отечественной медицине и характеризующий болезненные менструации, в последнее время употребляют все

реже. Помимо боли заболеванию сопутствуют и другие симптомы [14]: психоэмоциональные; вегетативные; обменно-эндокринные [5].

По данным различных авторов, дисменорею регистрируют у 23–61% женщин в возрасте от 14 до 49 лет [4, 5, 16]. Частота постепенно снижается с каждым последующим десятилетием и достигает 23% в возрасте старше 49 лет. Следует отметить, что зачастую, статистически регистрируются только те случаи дисменореи, которые приводят к снижению нормального уровня активности или требуют стационарного лечения [10].

Боль не очень высокой интенсивности, особенно если аналогичные состояния прослеживаются из поколения в поколение и воспринимаются женщиной как вариант нормы, не принимают во внимание как патологию, которая может быть устранена [17].

В исследованиях, посвященных этиологии и патогенезу дисменореи, выделяют несколько аспектов: гормональные нарушения, повышение уровня простагландинов в менструальном эндометрии, спастическая дисфункция гладкомышечной ткани, врожденная дисплазия соединительной ткани, вегетативные нарушения, дисфункция спинальных интернейронов и др.

На общем уровне формирование патогенетических механизмов болевого синдрома в области малого таза обусловлено изменениями функционального состояния центральной нервной системы, вегетативно-сегментарными расстройствами, ухудшением микроциркуляции в матке и ее придатках на фоне венозного застоя, нарушением трофических процессов в органах малого таза, расстройствами гормонального баланса [17]. Тазовая боль возникает как результат конвергенции трех патологических процессов: снижения порога болевой чувствительности; возникновения стойких генераторов патологической полимодальной афферентной импульсации; стойких нарушений эфферентной импульсации. В результате происходит разбалансировка влияния медиаторов на клеточном уровне, сопровождающаяся повышением содержания простагландинов, что неизбежно подавляет активность прогестерона. Кроме того, важным аспектом является нарушение микроциркуляции на фоне спазма и венозного застоя в матке и ее придатках, чему способствует варикозное расширение вен таза [12].

Большинство исследователей склоняются к мнению, что заболевание обусловлено высоким уровнем простагландинов E2 и F2 в отторгающемся во время менструации эндометрии, что связано со снижением прогестерона накануне начала нового менструального цикла и высвобождением фосфолипазы A2 из клеток эндометрия. Следствием высокого уровня простагландинов является усиление сократительной активности матки, спазм сосудов и ишемия тканей. В ходе исследований было установлено, что уровень простагландинов в менструальном отделяемом в 4 раза выше у женщин с тяжелой степенью дисменореи, чем у пациенток с незначительно выраженной симптоматикой [1, 4, 12].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме дисменореи, наиболее дискуссионными остаются вопросы терапии [1, 5, 10]. Основными группами препаратов для лечения дисменореи являются: комбиниро-

ванные оральные контрацептивы, НПВС, адъювантная терапия – спазмолитики, нейротропные препараты, витамины, антиоксиданты, неспецифические анальгетики, блокаторы кальциевых каналов, магний, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов и др.

При подборе терапевтического препарата и его начальной дозы следует учитывать возраст пациентки, интенсивность боли, ранее проводимое лечение, обезболивающие средства и их эффективность, состояние функции печени, почек, фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Существует ряд базовых требований к болеутоляющим средствам [2, 4]:

- эффективность (при острой и хронической боли, вызванной стимулами различной природы);
- безопасность применения у разных категорий больных;
- медленное развитие толерантности при длительном применении;
- низкий наркотенный потенциал (низкая вероятность формирования лекарственной зависимости);
- незначительное взаимодействие с другими препаратами, наличие разнообразных лекарственных форм и путей введения.

Среди всех перечисленных требований наиболее важное значение при выборе лекарственного средства, бесспорно, имеют безопасность и высокая эффективность.

Развитие побочных эффектов НПВС – наиболее патогенетически оправданных препаратов в терапии дисменореи обусловлено механизмом действия последних, связанным с ингибированием синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов (ПГ), способствующих снижению порога болевой чувствительности. Существуют две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые играют различную роль в нормальных условиях и при патологии. ЦОГ-1 (конститутивная изоформа) в норме под действием физиологических стимулов в большом количестве продуцируется в тканях головного мозга и почек, в поджелудочной железе, яичниках, матке, сосудистом эндотелии. ЦОГ-1, являясь структурным ферментом и постоянно присутствуя в большинстве клеток организма человека, принимает участие в регуляции множества физиологических процессов, обеспечивая в том числе защиту слизистой оболочки пищеварительного тракта (ПТ), а также полноценный кровоток (наибольшее количество фермента ЦОГ-1 синтезируется клетками эндотелия сосудов, эпителиальными клетками ПТ, тромбоцитами и клетками собирательных канальцев почек). Ингибирование ЦОГ-1 создает дефицит простагландина, ухудшая кровоток в стенке желудка, что следует считать чрезвычайно важным патогенетическим звеном НПВС-спровоцированных гастропатий. Снижение синтеза ПГЕ₂ ведет к уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, повышению кислотопродукции, что усиливает дисбаланс факторов защиты и агрессии и способствует ulcerogенезу. ЦОГ-2 в большинстве тканей не присутствует и начинает экспрессироваться локально под действием воспалительных стимулов (митогены, цитокины, фактор роста), приводя к повышению уровня провоспалительных субстанций после контакта с инфекцией, как в месте воспаления, так и системно [20, 22]. Именно ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активности, в то время как ингибирование ЦОГ-1 приводит к развитию большинства побочных эффектов, в том числе и со стороны ПТ. Будучи производными слабых органических кислот, большинство НПВС в кислой среде желудка не ионизированы и проникают через гидрофобные мембраны в цитозоль эпителиоцитов, вызывая появление эрозий и даже неглубоких язв, преимущественно в

верхних отделах желудка. Данные изменения нередко обуславливают появление выраженной диспепсической симптоматики, что зачастую снижает приверженность пациенток лечению и прекращение приема препаратов. Закономерность развития побочных эффектов, особенно на фоне длительного (свыше 1 мес) приема НПВС во всех отделах ПТ, но наиболее выражена в участках гастродуоденальной зоны, прежде всего в антральном отделе желудка, где отмечается более высокая плотность рецепторов ПГ. Следует отметить, что зачастую отсутствие симптоматики у больных, длительно принимающих НПВС (в 70% случаев выявляют так называемые «немые язвы»), обусловлено как торможением биосинтеза ПГ (медиаторов боли и воспаления), так и сугубо субъективными ощущениями, характеризующимися не истинным отсутствием проявлений, а тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят существенно больше, нежели симптоматика со стороны ПТ [6].

Подавляющее большинство эпизодов серьезных гастротоксических осложнений, возникающих на фоне приема НПВС, отмечается у пациентов, имеющих так называемые факторы риска. К факторам риска развития гастротоксических осложнений относят: женский пол, курение, прием алкоголя, наличие ревматоидного артрита [8].

Вместе с тем, наряду с гастротоксичностью, немаловажное значение имеет вопрос гепатотоксичности НПВС. Патогенетическая модель гепатотоксического влияния НПВС включает непосредственное токсическое действие препаратов данной группы на интактную или патологически измененную паренхиму печени, а также влияние на ферментные системы печени либо появление повышенной реактивности и чувствительности к НПВС. Бесконтрольное и длительное применение анальгетиков, препаратов группы НПВС при лечении дисменореи может привести к тяжелым осложнениям со стороны различных органов, а также к появлению индуцированных ими изменений в системе крови, проявляющихся в том числе кровотечениями [7–9]. По нашему мнению, кровотечения при приеме анальгетиков и НПВС делают невозможным их дальнейшее применение и полностью меняют тактику терапии в пользу использования спазмолитиков, которые дают возможность повлиять на один из патогенетических факторов развития дисменореи [4].

В зависимости от механизмов действия спазмолитики делят на две группы: нейротропные и миотропные. Нейротропные спазмолитики действуют путем нарушения передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях или нервных окончаниях, стимулирующих гладкомышечную ткань. Миотропные спазмолитики уменьшают мышечный тонус за счет прямого воздействия на биохимические внутриклеточные процессы. Первыми по-настоящему эффективными миотропными спазмолитическими препаратами были экстракты опия. Дальнейшему развитию их послужило знание того, что среди алкалоидов опия папаверин является тем препаратом, который обладает наиболее выраженным спазмолитическим действием на гладкомышечную ткань и наименьшим влиянием на ЦНС. Продолжались исследования с целью получения более эффективного миотропного спазмолитика, чем папаверин, и, по возможности, не обладающего побочными эффектами. Наконец, в 1961 г. Meszaros, Szentmiklosi и Czibula разработали гидрированные производные папаверина, а именно – дротаверин, получивший торговое название Но-шпа®.

Обычная суточная доза препарата для взрослого составляет 40–240 мг (за 1–3 введения внутримышечно) и 120–240 мг (за 2–3 приема внутрь).

Дротаверин, как и другие миотропные спазмолитики, проявляют определенный тропизм к гладкомышечным органам. цАМФ и цГМФ играют важную роль в регуляции тону-

са гладкомышечных клеток. Увеличение концентрации этих веществ напрямую связано с релаксацией мышц. Внутриклеточная концентрация циклических нуклеотидов определяется относительной скоростью их образования с помощью агонист-индуцируемой стимуляции аденилатциклазы и гуанилатциклазы, а также скоростью их гидролиза фосфодиэстеразными ферментами клеток (ФДЭ). цАМФ и цГМФ синтезируются из соответствующих нуклеозидтрифосфатов при помощи мембраносвязанных ферментов аденилатциклазы и гуанилатциклазы, соответственно, цАМФ и цГМФ инактивируются ФДЭ до неактивных нециклических рибозофосфатов. Аденилатциклазная система универсальна, а цАМФ и цГМФ внутриклеточные вторичные мессенджеры для гладкомышечных клеток различных органов (гладкомышечной ткани ПТ, трахеи, бронхов, матки, мочеточников, сосудов, миокарда), а также для клеток других тканей (тромбоциты, лимфоциты, секреторные клетки, ЦНС и т.д.). Система обеспечивает различные функции (тонус мышц, секреция, агрегация и т.д.). Дротаверин снижает тонус гладкомышечных клеток путем прямого влияния на биохимические внутриклеточные процессы либо приводит к увеличению внутриклеточного цАМФ или к уменьшению внутриклеточного цГМФ, который активирует выход ионов Ca^{2+} из клетки и его депонирование, что приводит к снижению сократительной способности клетки; цГМФ, напротив, увеличивает сократимость гладкомышечной клетки вследствие стимуляции выхода ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо [24–26].

Фармакодинамические и фармакокинетические свойства препарата лежат в основе патогенетического лечебного эффекта дротаверина (Но-шпа®) и широко используются не только для снятия острого спастического синдрома, но и при обеспечении длительной фармакотерапии. Неселективные миогенные спазмолитики оказывают системное действие на всю гладкомышечную систему организма, в том числе на сосудистую стенку, и вызывают вазодилатацию [16, 18].

Пик терапевтической концентрации дротаверина в плазме при приеме внутрь наблюдается в течение 45–60 мин и характеризует его как быстро всасывающийся. Биодоступность при приеме внутрь составляет 65%. Препарат хорошо проникает в различные ткани, метаболизируется (окисляется) почти полностью до монофенольных соединений, метаболиты быстро конъюгируются с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения составляет 8–10 ч. Через 72 ч дротаверин практически полностью выводится из организма. Около 30% дротаверина при пероральном приеме выделяется через ПТ и более 50% с мочой. Наличие лекарственной формы как для перорального, так и парентерального введения, делает возможным широкое использование препарата внутримышечно в экстренной ситуации с последующим переходом на прием внутрь с целью длительного применения. Длительное использование препарата является безопасным, что связано с отсутствием влияния на холинергические структуры и существенно улучшает его переносимость. Но-шпа® входит в стандарты диагностики и лечения болезней, утвержденные в Украине [1].

Но-шпа® не оказывает влияния на вегетативную нервную систему, не проникает в ЦНС. Поскольку препарат действует непосредственно на гладкомышечную ткань, он может быть использован в качестве спазмолитика в случаях, когда противопоказаны лекарственные средства из группы неселективных холиноблокаторов. Но-шпа® является препаратом выбора при назначении спазмолитической терапии больным, страдающим глаукомой, когда неселективные М-холинолитики противопоказаны [16].

По данным клинических исследований, почти у 5 тыс. больных для лечения гастроэнтерологических и гинекологических заболеваний достаточной разовой дозой является 40 мг, тогда как у пациентов с патологией желчевыводящей

системы и предстательной железы (ПЖ) она во многих случаях превышала 80 мг. Это послужило основанием для создания более эффективной и удобной лекарственной формы препарата с удвоенным содержанием активного лекарственного вещества – Но-шпа® форте.

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании изучалась эффективность препарата Но-шпа® у больных со стенозом сфинктера Одди в качестве вспомогательного средства, в том числе у больных с хирургическими вмешательствами. Применение препарата Но-шпа® показало достоверное значительное уменьшение болевого синдрома у 60% больных и небольшой эффект еще у 23%, тогда как плацебо в 55% случаев не влияло на интенсивность болевого синдрома. В этом исследовании Но-шпа® оказалась в 2 раза более эффективной, чем анальгетики [4].

Но-шпа® эффективно увеличивает кровоток и значительно снижает сопротивление сосудов при незначительном изменении степени поглощения кислорода тканями организма. В эксперименте внутривенное введение препарата Но-шпа® в дозе 1,5 мг/кг до моделирования ишемии мозга или в ранний постишемический период тормозило развитие постишемического феномена невосстановления мозгового кровотока. Но-шпа® потенцировала общую гипотензию, характерную для этого периода. Выживаемость белых крыс после моделирования ишемии мозга путем перевязки обеих общих сонных артерий под влиянием препарата Но-шпа® повысилась до 90% по сравнению с контролем (20%). При этом предварительное введение препарата вызывало гибель 50% крыс в течение 7 сут после ишемии мозга [25]. Данная противоишемическая эффективность оправдывает себя и у пациентов с дисменореей.

Установлена высокая эффективность препарата Но-шпа® при спастических состояниях мочеполовой системы и в акушерско-гинекологической практике (дисменорея, аднексит, тонические сокращения матки, угроза преждевременного прерывания беременности, гестационные пиелиты). Но-шпа® снижает тонус гладкомышечных клеток, умеренно расширяет кровеносные сосуды [25].

Обезболивающий эффект дротаверина при гинекологических заболеваниях различного происхождения (дисменорея, нарушение менструального цикла, воспалительные заболевания женских половых органов, спаечная болезнь, болезненная овуляция, применение после кюретажа, гистеросальпингографии и пункции) изучали в ходе 4-летнего наблюдения с участием 1400 женщин. Дротаверин назначали преимущественно внутривенно 1 ампулу 3 раза в день, реже – 3 таблетки в день. По результатам этого исследования, эффективность препарата была выявлена в 20–92,5% случаев, при большинстве заболеваний – в 80–85% случаев [27].

Мета-анализ 37 клинических исследований, проведенных с участием 12 тыс. пациентов, позволил установить минимальное количество побочных эффектов препарата – 0,9% [24].

Несмотря на универсальный механизм действия препарата Но-шпа®, низкая частота побочных эффектов свидетельствует о высокой безопасности лечения [25].

ВЫВОДЫ

Клиническое значение боли как симптома нарушения правильного течения физиологических процессов исключительно велико и позволяет выявить нарушение в том или ином звене взаимодействия органов и систем.

Спазм, патологическое или физиологическое сокращение отдельных мышц или групп мышц, а иногда многих групп мышц, является сопровождающим симптомом многих заболеваний. Помимо устранения значительной, иногда непереносимой боли, очень важным является устранение спазма, поскольку последний ухудшает кровоснабжение, что са-

мо по себе может послужить началом развития патологического состояния.

Основной задачей при назначении любого препарата для терапии дисменореи является правильный выбор в пользу наиболее безопасного и этиологически оправданного, к которому смело можно отнести препарат Но-шпа®. За все время применения Но-шпа® в более чем 20 странах мира в 37 клинических исследованиях с участием более 12 000 пациентов количество побочных эффектов была крайне низкой и составила 0,9%.

Доказанная эффективность препарата Но-шпа® в терапии болевого синдрома при различных гинекологических заболеваниях позволяет рекомендовать его к широкому применению в гинекологической практике.

Дисменорея і спазм гладком'язової тканини – аспекти етіотропної терапії

О.М. Голчук

З усіх видів чутливості біль посідає особливе місце, вона тягне за собою стимуляцію різних відділів нервової та ендокринної систем, для неї немає єдиного універсального подразника.

Дисменорея в сучасному розумінні є сукупністю різних хворобливих відчуттів і дискомфортних станів, які відчуває жінка при менструації. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених даній проблемі, найбільш дискусійними залишаються питання терапії. При підборі терапевтичного препарату слід враховувати вік пацієнтки, інтенсивність болю, раніше проведене лікування, знеболювальні засоби та їх ефективність, стан функції печінки, нирок, фармакокінетику і фармакодинаміку препарату. Розвиток побічних ефектів НПЗЗ – найбільш патогенетично виправданих препаратів в терапії дисменореї, зумовлено механізмом дії останніх, пов'язаним з інгібуванням синтезу циклооксигенази. Можливість вплинути на один з етіологічних факторів розвитку дисменореї надається при використанні спазмолітиків.

Ключові слова: дисменорея, біль, спазм, Но-шпа®.

Dysmenorrhea and spasms of smooth muscles – aspects of ethiological treatment.

E.N. Gopchuk

Pain sensitivity has a special place, it involves the stimulation of different parts of the nervous and endocrine systems, for it has no single, universal stimulus.

Dysmenorrhea, in the modern sense, is a collection of various pain and discomfort experienced by women during menstruation. Despite the large number of studies on this issue, the most controversial questions remain therapy. In the selection of therapeutic drugs should take into account the age of the patient's pain intensity, the previously applied treatment, anesthetics and their effectiveness, the state of the liver, kidney, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug. The development of side-effects of antiinflammatory drugs- the most pathogenetically justified drugs in the treatment of dysmenorrhea is due to the mechanism of action of the latter, associated with inhibition of synthesis of cyclooxygenase. Opportunity to influence one of the etiological factors in the development of dysmenorrhea is provided the use of spasmolytics.

Key words: dysmenorrhea, pain, spasm, No-spa®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии / Под ред. Бенюка В.А. – К.: Изд. дом «Здоровье Украины», 2007. – 512 с.
2. Басманов С.Н. Механизмы боли и анальгетики / Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике. – К., 2001. – С. 20–23.

3. Берман Г.Р., Колдуэлл Б.В., Простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. В кн.: Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. (Пер с англ.). – М.: Медицина, 1998; 180.
4. Белоусов Ю.Б. Но-шпа – классика спазмолитической терапии // Русский медицинский журнал. – 2002; 10 (15): 669–673.
5. Венцовская И.Б., Самосийная О.А., Шакало И.Н. Негормональная терапия первичной дисменореи // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1 (3). – С. 59–62.
6. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Проблема НПВП-индуцированной гастропатии: прошлое и настоящее // РМЖ. Приложение «Болезни органов пищеварения». – 2004. – № 1. – С. 36–43.
7. Конорев М.Р., Ковалева Л.Ф. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: факторы риска, лечение, профилактика. – Минск, 2006. – С. 65–70.
8. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 148.
9. Нурмухамедов Р.А. Лечение болевого синдрома // РМЖ. – 1999. – № 19 (101). – С. 926–927.
10. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея – вопросы диагностики и терапии: Материалы II Всерос. форума «Мать и дитя». – М., 2000. – С. 3–8.
11. Рымашевский Н.В. Принципы лечения синдрома тазовых алгий у женщин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001. – Т. 1, № 1.
12. Савицкий П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической практике. – СПб., 2000. – С. 234.
13. Саидова Р.А. Болевой синдром в гинекологии // РМЖ. – 2006. – Т. 7, № 18.
14. Серов В.Н., Уварова Е.А., Гайнова И.Г. Современные возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения и профилактики дисменореи // Фарматека, 2004; 18–24.
15. Старенькая И. НПВП и гепатотоксичность: есть ли повод беспокоиться? // Здоров'я України. – 2007. – № 15–16. – С. 21.
16. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея: алгоритм лечения // Гинекология, 2006; 8 (2): 33–5.
17. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. Практическая медицина. – М., 2009; 76–9.
18. Шульпекова Ю.О. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2002. – № 5. – С. 6–11.
19. Classification of Chronic Pain, second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk. – IASP Press. – Seattle 2004: 209–14.
20. Rainsford K. Nimesulide-a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. Curr Med Res Opin 2006; 22 (6): 1161–70.
21. Kahan A. Superior gastrointestinal tolerability of meloxicam compared with diclofenac and piroxicam: results from two large-scale clinical trials (Melissa and Select). 12th Panamerican cong of Rheumatology, Montreal, June 2008. J 25 (suppl 52): 20.
22. Ruoff G., Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors // J. Pain Symptom Manage. – 2003. – Feb. 25 (Suppl 2). – S. 21–31.
23. Proctor M., Fargubar C. Diagnosis and management of dysmenorrhea. BMJ 2006; 3326: 1134–8.
24. Akos Pap M.D. The management of smooth muscle spasm. Budapest, 2008, 266 p.
25. Blasko G. Pharmacology, mechanism of action and clinical significance of a convenient antispasmodic agent: drotaverine. JAMA India – The physician's update, 2008. – V. 1, N 6. – P. 63–70.
26. Kapui Z., Bence J., Boronkay E. et al. Behavioural effects of selective PDE4 inhibitors in relation to inhibition of catalytic activity and competition for [3H]rolipram binding. Neurobiology, 2009. – V. 7, N 1. – P. 71–73.
27. Czinkón T, Szabó S. Med Univ 1971; 22 Suppl 4: 189–92.

Перипартальна кардіоміопатія

Д.О. Гончаренко², Г.М. Жалоба¹, А.О. Жежер¹, К.М. Шатрова¹

¹Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КЗ КОП Київський обласний центр охорони здоров'я матери і дитини

На него она взглянула,
Тяжелёшенько вздохнула,
Восхищенья не снесла
И к обедне померла.
А.С. Пушкин.

В огляді дано опис, а також класифікація кардіоміопатій. Особлива увага приділена перипартальній кардіоміопатії. Розглядаються різні теорії етіології і патогенезу цієї патології. Наводиться тактика ведення вагітних, роділець та жінок у післяпологовий період, яка рекомендується при цій патології. **Ключові слова:** кардіоміопатія, перипартальна кардіоміопатія.

Читаючи ці слова, мимоволі пригадуєш вигляд людини, що страждає від набряку легень чи тромбоемболії легеневої артерії. Та, на жаль, те що раніше було для нас сумною пушкінською казкою, сьогодні є реальним випадком материнської смерті від кардіальних причин.

На сьогодні перипартальна кардіоміопатія (ПКМП), або кардіоміопатія в післяпологовий період, розглядається як систолічна дисфункція міокарда, що виникла у раніше здорових жінок наприкінці (останній місяць) вагітності або в перші п'ять місяців після пологів.

Враховуючи високу деталізованість при даному захворюванні, схожість симптомів з іншими станами, складність діагностики, драматичність перебігу та наслідків, автори вважають за необхідне написання даної статті.

Вагітна Д. (історія хвороби № 789) була госпіталізована до акушерського відділення Білоцерківського міського пологового будинку 13.04.10. зі скаргами на нерегулярний переймopodobний біль внизу живота та попереку. Діагноз на момент госпіталізації: Вагітність IV 34–35 тиж. Головне передлежання. Загроза передчасних пологів. Протягом двох днів проводили терапію гіпнотиком. 30.04.10 народила живого недоношеного хлопчика масою 2900 г, зростом 50 см. Через дві години після пологів персонал пологового відділення зазначив погіршення стану породіллі – при огляді скарги на слабкість, серцебиття, біль в епігастральній ділянці, шкірні покриви різко бліді, АТ 80/40 мм рт.ст., пульс до 130 за 1 хв, аускультативно над легенями везикулярне дихання, тони серця різко ослаблені, живіт помірно здутий, на пальпацію живота жінка не реагує. Хворій встановлено діагноз ТЕЛА?, розпочато терапію реологічними препаратами та гепарином, записано ЕКГ, викликаний кардіолог. Через дві години стан хворої погіршився: наросла загальна слабкість, серцебиття, посилилась блідість шкірних покривів, АТ 80/40 мм рт.ст. – 70/30 мм рт.ст., пульс 130 за 1 хв. У зв'язку з підозрою на внутрішньочеревну кровотечу хвору в екстреному порядку подано в операційну, відповідним чином змінено програму інфузійної терапії, під час індукції в анестезію у хворої відбулася зупинка серцевої діяльності. Подальші реанімаційні заходи протягом 10 хв мали успіх. Бригадою акушерів-гінекологів та хірургів виконано лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, за якої кровотечі не виявлено. У подальшому з діагностичною метою виконано пункцію обох плевральних порожнин, що також не виявило кровотечі. У післяопераційний період хвора залишається на штучній вентиляції легень (ШВЛ), продовжується обстеження (ЕКГ, загальний аналіз крові, рентгенографія органів грудної порожнини), інтенсив-

на терапія симпатотоніками (адреналін, мезатон, дофамін), при цьому АТ залишається 60/40 мм рт.ст. – 70/30 мм рт.ст., пульс – 55–65 за 1 хв. На рентгенограмі органів грудної порожнини, виконаній вже після епізоду клінічної смерті, виявлено посилення легеневого малюнка та збільшене за рахунок усіх порожнин серце. Протягом 10 год післяопераційного періоду у хворої послідовно виникають ще три зупинки кровообігу, під час останньої з яких діагностовано біологічну смерть. Посмертний діагноз: Післяпологовий період 1 доба. Гострий інфаркт міокарда? ТЕЛА? Патологоанатомічний діагноз: Дилатаційна кардіоміопатія в післяпологовий період. Тромбоемболія гілок легеневої артерії.

Наведений клінічний приклад, напевне, повною мірою відображає актуальність більш детального обговорення цього, пов'язаного з вагітністю захворювання та ілюструє, як іноді непросто буває розібратися з хворою.

Кардіоміопатія – патологія міокарда, за якої відбуваються його структурні або функціональні порушення, що не зумовлені ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, клапаними вадами і вродженими захворюваннями серця.

На сьогодні відомо багато варіантів кардіоміопатій, для того щоб відобразити, наскільки це багатогранне захворювання, наводимо класифікацію кардіоміопатій Європейського товариства кардіологів 2008 р.

Види (фенотипи) кардіоміопатій (КМП):

I. Гіпертрофічна КМП (ГКМП).

II. Дилатаційна КМП (ДКМП).

III. Аритмогенна дисплазія правого шлуночка (АДПЖ).

IV. Рестриктивна КМП (РКМП).

V. Некласифіковані:

1) некомпактний міокард;

2) стрес-індукована (КМП Такаубо);

Усі види (фенотипи) КМП, в свою чергу, поділяються на:

A. Сімейні/спадкові (генетичні):

1) неідентифіковані генні дефекти;

2) підтип захворювання:

а) з відомим геном: мутації генів саркомерних, регуляторних, цитоскелетних білків, руанідинових рецепторів (RyR2), білка вставного диску і т.і.;

б) мітохондріальні КМП;

в) хвороби метаболізму:

• порушення накопичення глікогену:

• II типу – хвороба Помпе (Pompe's disease);

• III типу – хвороба Форбе (Forbes diseases);

• хвороба Данона (Danon disease);

• лізосомальні хвороби накопичення:

• хвороба або синдром Андерсена–Фабрі (Anderson–Fabry disease);

• синдром Харлера (Hurler's syndrome або Hurler–Pfaundler syndrome);

• порушення метаболізму жирних кислот;

Б. Несімейні/набуті (негенетичні):

а) ідіопатичні;

б) підтип захворювання:

• токсична КМП (в тому числі індукована медикаментозно, радіаційним ураженням і т.ін.);

• ендокринні КМП;

• аліментарні (нутритивні) КМП: дефіцит тіаміну, селену, гіпофосфатемія, гіпокальціємія і т. ін.;

- алкогольна КМП;
- тахікардіопатія;
- перипартальна КМП;
- «спортивне серце»;
- КМП у дітей, матері яких хворіють на інсулінзалежний цукровий діабет;
- запальна КМП/міокардит*.

Слід підкреслити, що продовжується дискусія з питання про можливість включення в розділ КМП:

I. Синдромальних або вторинних КМП:

- 1) синдром Нунана (Noonan's syndrome);
- 2) синдром ЛЕОПАРД (LEOPARD syndrome або cardiomyopathic lentiginosis);
- 3) Атаксія Фрідріха (Friedreich's ataxia);
- 4) Синдром Беквіта–Ведермана (Beckwith–Wiedemann syndrome або EMG syndrome);
- 5) Синдром Свіра (Swyer's syndrome).

II. Порушень іонних каналів – «каналопатій»:

- 1) синдром подовженого інтервалу $Q-T$ ($LQTS$);
- 2) синдром Бругада;
- 3) синдром скороченого інтервалу $Q-T$ ($SQTS$);
- 4) синдром Ленегре (Lenegre);
- 5) катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія (CPVT);
- 6) Азійський синдром нез'ясованої раптової нічної смерті (Asian SUNDs).

Отже перипартальна кардіопатія є дилатаційною, негенетичною. За визначенням Робочої групи з вивчення перипартальної кардіоміопатії при Асоціації серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства 2010 р. перипартальна кардіоміопатія є діагнозом виключення, при чому дилатація лівого шлуночка не є обов'язковою, проте фракція викиду лівого шлуночка, як правило, нижче за 45%.

Історичні відомості про асоційовану з вагітністю дилатацію порожнини серця зустрічаються досить давно. Так, перші повідомлення з'являються в період між 1849 та 1870 рр. У цей час вчені Р. Вірхов та Порак виявили дегенеративні зміни кардіоміоцитів у жінок, що померли через відносно короткий час після пологів. У 1937 р. Gouley описав сім вагітних, які наприкінці вагітності мали схожі клінічні прояви неішемічної кардіопатії, що супроводжувалася розширенням порожнини серця і прогресувала після пологів. Четверо з цих жінок померли, під час розтину у них виявляли збільшене серце з вогнищами некрозу та фіброзу [9]. У 1971 р. Demakis повідомив про 27 вагітних, які в передпологовий період мали кардіомегалію та патологічні зміни на ЕКГ, за відсутності цих змін до вагітності [4]. Так виник синдром перипартальної кардіоміопатії.

Епідеміологія цього захворювання вивчена досить змістовно. Так, перипартальна кардіоміопатія зустрічається з частотою від 1:1300 до 1:15000 жінок, що народили живих дітей, частіше у афро-американок, і найчастіше у гайтянок – до 1:300 жінок, що народили живих дітей [19, 24, 25, 26, 31]. Найнижча захворюваність реєструється в США. Причини демографічної різниці в рівнях захворюваності на сьогоднішній день є невідомими. Українські автори викладають цифри 1:4000 – 1:10 000. Смертність, за даними одних авторів, досягає 56%, проте James і співавтори, що вивчали наслідки перипартальної кардіоміопатії протягом п'яти років у гайтянських жінок, відзначають показник смертності, що складає 15,3%, причому у 28% хворих через 6 міс від по-

чатку захворювання систолічна функція міокарда повністю відновилися [4, 12, 30].

Vinay Pandit і співавтори вивчали наслідки цього захворювання в Індії і відзначили рівень захворюваності 1:1374 у жінок, що народили живих дітей, при цьому випадків смерті від перипартальної кардіопатії зареєстровано не було. В Україні, аналізуючи випадки материнської смертності, відзначається зростання смертності від ПКМП з 0,7% (у структурі всіх випадків смерті з кардіальних причин) за період 1979–1985 рр., до 5,8% – за період 1996–2008 рр. [28, 32].

Етіологія і патогенез захворювання, не зважаючи на всі досягнення сучасної медицини, на сьогодні залишаються на стадії поглиблених досліджень. Існує багато гіпотез щодо виникнення цього захворювання, розглядається вплив аутоімунних факторів, гуморальних чинників (вплив релаксину), проблем, пов'язаних з антиоксидантним стресом, дисгормональних змін.

З приводу демографічної різниці в частоті захворюваності було зроблено припущення, що жителі Гаїті страждають від неякісного харчування, що відіграє роль в виникненні перипартальної кардіопатії. Проте Fett та співавтори, що вивчали це захворювання на Гаїті в 2002 р., зробили висновки, що ні дефіцит макронутрієнтів (білок, залізо), ні дефіцит мікронутрієнтів (вітаміни В, С, селен) не відіграють значущої ролі в розвитку перипартальної кардіоміопатії. У подальшому вивчалась роль вірусних агентів як однієї з причин виникнення цього захворювання [6, 7]. Так, Kuhl і співавтори (2005) досліджуючи матеріал, отриманий при виконанні ендокардіальної біопсії у 165 хворих з 245, що страждали на ідіопатичну дилатаційну кардіопатію, виявили вірусні геноми (ектомелія-вірус – 9,4%; аденовірус – 1,6%; парвовірус В-19 – 51,4%; герпес-вірус – 6 – 21,6%; вірус Епштейна-Барр – 52,6%; цитомегаловірус – 0,8%), 27% обстежених хворих мали ураження декількома вірусами. Проте, подальші дослідження виявляли вірусне навантаження у клінічно здорових людей, що утруднює інтерпретацію отриманих даних [15].

Сьогодні вчені приділяють багато уваги пролактину як одному з факторів виникнення перипартальної кардіоміопатії. Дослідження останніх років свідчать, що пролактин може як стимулювати, так і інгібувати різні стадії розвитку та ремоделювання судин серця. За нормального перебігу вагітності, внаслідок змін об'єму циркулюючої крові відбувається компенсаторна гіпертрофія міокарда, яка є зворотною, характеризується пропорційним ростом кардіоміоцитів та капілярної сітки, і від патологічної гіпертрофії відрізняється відсутністю вогнищ ішемічного пошкодження та фіброзу. Вважається, що гормональні зміни, які супроводжують вагітність, такі, як підвищення рівня естрогенів, можуть захищати міокард, підвищуючи синтез кардіопротективної стрес-індукованої протеїнкінази, функція якої полягає в фосфорилуванні білків-ферментів, таких, як рибосомальна протеїнкіназа, внаслідок чого підвищується стійкість кардіоміоцитів до гіпоксії. При цьому неоднозначним є вплив пролактину [8, 10, 24].

Пролактин є поліпептидним ланцюгом, звичайно, з 197–199 амінокислотних залишків та вважається простим білком. Молекула пролактину має три внутрішніх дисульфідних містка, один з яких пов'язує віддалені частини послідовності, а два інших формують маленькі петлі навколо N-кінця та C-кінця ланцюга. Приблизно 50–60% поліпептидного ланцюга утворюють альфа-спіраль. За структурою та біологічними властивостями пролактин схожий на гіпофізарний гормон росту (соматотропін), плацентарний лактоген.

У крові виявляються в нормі різні ізоформи пролактину: основна форма – мономерна – має молекулярну масу 23кДа,

* - запальна КМП/міокардит – хронічний міокардит з дисфункцією лівого шлуночка та за відсутності інфекційного агента в тканинах міокарда.

димерна – 56 кДа, полімерна – 150 кДа, гліколізована – 25 кДа, зустрічається ще ізоформа пролактину з молекулярною масою 16 кДа, яка утворюється з мономерної під дією кислих протеаз. За нормальних умов пролактин стимулює лактацію та зворотні структурні зміни, що відбуваються в матці в післяпологовий період. Рівень секреції змінюється в широких межах навіть протягом доби (від 6 нг/мл до 20 нг/мл у невагітних і до 320 нг/мл у вагітних). Серед факторів, що стимулюють секрецію пролактину є такі, як стрес, голод. Найбільшу біологічну активність має мономерний пролактин, димерний – розщеплюється на активні мономерні, полімерний і гліколізований мають низьку біологічну активність.

У дослідженнях, що проводили на самках лабораторних мишей, було виявлено, що інфузія довголанцюгового 23 кДа пролактину не спричинила дилатації порожнини серця, проте у мишей STAT-3 (тварини, кардіоміоцити яких позбавлені фактора транскрипції-3) виявлено, що звичайний пролактин, який має масу 23 кДа, перетворюється на пролактин з молекулярною масою 16 кДа. Високі концентрації пролактину з молекулярною масою 16 кДа спричинили дезорганізацію мікровазкуляризації міокарда, зниження його насосної функції та дилатацію порожнини. Навіть *in vitro* 16 кДа пролактин призводить до порушення метаболізму кардіоміоцитів та зниження скоротливості. Ці експериментальні дані підтверджуються відомостями з біології пухлин, де пролактин 16 кДа індукував апоптоз клітин, пригнічував дисоціацію ендотеліальних клітин, порушував їх проліферацію та міграцію. Крім того, пролактин 16 кДа стимулював вазоконстрикцію, адгезію клітин запалення до ендотелію. Цікавим є той факт, що пролактин з молекулярною масою 16 кДа не взаємодіє з рецепторами звичайного довголанцюгового пролактину і має іншу біологічну роль [10, 11].

Перетворення довголанцюгового пролактину на пролактин з молекулярною масою 16 кДа відбувається під дією катепсину D, який вивільняється лізосомами кардіоміоцитів в умовах оксидантного стресу, який більшою чи меншою мірою притаманний навіть тій вагітності, що має нормальний перебіг. Посилення оксидантного стресу спостерігається при автоімунних захворюваннях, преєклампсії, супутніх вірусних інфекціях, палінні, цукровому діабеті, ожирінні, гемодинамічних порушеннях (артеріальна гіпертензія, дієта з високим вмістом солі). Таким чином, наведені стани є факторами ризику розвитку перипартальної кардіоміопатії.

Доведений вплив пролактину на розвиток структурних змін в серцевому м'язі, що призводить до кардіомегалії, зумовив той факт, що одним із напрямків лікування перипартальної кардіоміопатії стало використання бромкриптину як засобу, що блокує пролактин. У пацієнток з Південної Африки, що страждали на перипартальну кардіоміопатію та отримували додатково до базової терапії цього захворювання бромкриптин, спостерігалось достеменне зменшення смертності та покращання скоротливої функції міокарда в порівнянні з групою жінок, що отримували лише базову терапію.

Крім того, Накауава та співавтори, вивчали роль апоптозу в розвитку перипартальної кардіопатії. Так, використовуючи тваринну модель цього захворювання, було продемонстровано зменшення апоптозу кардіоміоцитів під дією полікаспазного інгібітора IDN-1965 та покращання скоротливої здатності лівого шлуночка прижиттєво у вагітних трансгенних мишей Galpha(q). Імпульси, що запускають апоптоз, реалізуються через рецептор Fas/Apo-1 [29]. Sliwa та співавтори, досліджуючи жінок, що хворіли на перипартальну кардіопатію, виявили в їх плазмі більш високі рівні

концентрації цього рецептору порівняно зі здоровими волонтерами, що, на думку авторів, доводить роль апоптозу в розвитку захворювання [8].

Розглядаючи імунні причини виникнення перипартальної кардіоміопатії, слід зазначити, що існують дослідження, які ілюструють ефективність застосування для лікування людського імуноглобуліну G. Припущення щодо ефективності терапії антитілами було зроблено, враховуючи дані експериментальних досліджень, в яких імуноглобулін було ефективно застосовано для лікування дітей та дорослих, що хворіли на гострий міокардит. Так, в 1998–1999 рр. було проведене ретроспективне дослідження, в якому вивчали ефект застосування людських поліклональних антитіл у жінок, хворих на перипартальну кардіоміопатію. Дослідження проводили в Пітсбурзі, 6 жінкам додатково до базової терапії (петльові діуретики, серцеві глікозиди, інгібітори АПФ) призначали людський імуноглобулін внутрішньовенно з розрахунку курсової дози 2 г/кг, що застосовували протягом двох днів. Контрольну групу склали одинадцять жінок, які отримували лише базову терапію. Аналізуючи результати лікування було відзначено достовірне зростання фракції викиду в групі жінок, що отримували імуноглобулін. Зміни імунітету, що спостерігались під час вагітності, характеризувались вираженою імуносупресією, яка необхідна для виношування плода. Проте, у жінок, що мали багато вагітностей, спостерігалось підвищення титру антитіл проти людських лейкоцитів. У пацієнток, що в минулому мали багато вагітностей та страждали на перипартальну кардіоміопатію, і в результаті захворювання потребували трансплантації серця, високий титр антилейкоцитарних антитіл ускладнював проведення оперативного лікування. Застосування у цієї групи жінок людського імуноглобуліну призводило до зменшення титру антилейкоцитарних антитіл та робило можливим проведення кардіотрансплантації. Аналогічні наслідки для зниження титру антилейкоцитарних антитіл дало проведення у цих жінок плазмаферезу [3].

У 2008 р. Olaf Alfred Forster та інші повідомили про проведення дослідження, в яких у хворих на перипартальну кардіоміопатію були виявлені автоантитіла до β_1 -адренорецепторів, що запобігали їх десенсибілізації. Ці антитіла впливали на рецептори подібно до β_1 -агоністів, належали до IG2 та IG3 підкласів. У жінок, які не хворіли на перипартальну кардіоміопатію, таких антитіл виявлено не було, що доводить їх роль в розвитку цього захворювання. Крім того, у жінок, хворих на кардіопатію, стан яких з часом не поліпшувався, в плазмі крові були виявлені високі концентрації γ -інтерферону, що свідчило про Т-клітинне ураження міокарда, з розвитком фіброзу міокарда та зниженням фракції викиду. Проллактин в даному випадку розглядався як зв'язуюча ланка між нейроендокринною та імунною системами, призводячи до прогресування імунного запалення, деякими авторами був описаний стимулювальний вплив пролактину на синтез γ -інтерферону, який в свою чергу стимулював синтез β_1 -автоантитіл, що запобігали десенсибілізації β_1 -адренорецепторів міокарда, унаслідок чого відбувалася адренергічна гіперстимуляція міоцитів і їх ушкодження [8].

За даними Knobell, в 1984 р. у плазмі крові жінок, що хворіли на перипартальну кардіоміопатію виявлялись антитіла до гладком'язової тканини та актину. У дослідженні обговорюється той факт, що після розродження швидко ремодельовання матки відбувається внаслідок дегенерації тропоколагену, під дією колагенолітичних ферментів, з вивільненням актину, міозину та їх метаболітів, при цьому утворюються антитіла до актину матки, що перехресно атакують міокардіальні структури, що призводить до розвитку кардіоміопатії. Крім того, існує припущення, що виникнення

захворювання може відбуватися внаслідок імунної мімікрії, так хламідія пневмонії та ентеровіруси в своїх структурах містять білки, гомологічні по відношенню до білків міокарда, що призводить до перехресного ураження імунною системою як інфекційних агентів, так і самого міокарда [14].

Деякі автори однією з причин розвитку перипартальної кардіоміопатії вважають феномен химеризму [20]. Це явище, коли клітини плода потрапляють до кровотоку матері і призводять до утворення автоантитіл. Так, Ansari та співавтори, в сироватці жінок, що страждали на перипартальну кардіоміопатію, виявили антитіла до нормальних клітин міокарда, при цьому подібних антитіл не виявляли у хворих на ідіопатичну кардіоміопатію [1].

Одним із факторів ризику розвитку цього захворювання є тривала токолітична терапія. М. Lampert та співавтори вивчали 15 вагітних, що страждали на перипартальну кардіоміопатію, 4 з них тривалий час отримували тербуталін з метою лікування загрози передчасних пологів. Механізм ураження міокарда при застосуванні β -міметиків є невідомим, вважається, що вони призводять до маніфестації прихованого захворювання [16, 17].

Клініка та діагностика. Слід зазначити, що ПКМП не має патогномонічних ознак і, як правило, розвивається підгостро, частіше в післяпологовий період (до 80%). Скарги характеризують систолічну дисфункцію лівого шлуночка. Зазвичай хворих турбує поява набряків на нижніх кінцівках переважно в другій половині дня, швидка втомлюваність, задишка при фізичному навантаженні та в стані спокою, сухий кашель, серцебиття, біль у ділянці серця різного характеру, біль в епігастрії та правому підребер'ї як прояв застійної гепатомегалії, в разі вираженої серцевої недостатності можливе приєднання постуральної гіпотензії, накопичення рідини в плевральних та черевній порожнинах.

Об'єктивно, крім набряків, можуть виявлятися: зміщення назовні та збільшення площі серцевого поштовху, перкуторне розширення меж серця, аускультативно — можливий ритм галопу, систолічний шум (за рахунок відносної недостатності мітрального та трикуспідального клапанів), гепатомегалія, гепатоюгулярний рефлюкс [19].

ПКМП не має специфічної ЕКГ-картини, але за даними Робочої Групи з вивчення ПКМП у 66% відзначаються вольтажні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, у 96% зміни ST–T. У 2006 р. Kemi Tibazaga було проведено описове дослідження електрокардіограм 78 африканських жінок, що хворіли на ПКМП та знаходились на лікуванні в медичних установах Південної Африки. Розглядалися ЕКГ на момент встановлення діагнозу та через 6 міс. Було зазначено, що у 100% (!) жінок, яким було встановлено діагноз ПКМП, не реєструвалося нормальної електрокардіографічної картини: 25% мали відхилення електричної осі серця в той чи інший бік, 11% мали блокади ніжок пучка Гіса, 29% мали зміни R-зубця, 59% — зміни T-зубця. Через 6 міс на ЕКГ відзначали достовірне зниження частоти серцевих скорочень, зміни електричної вісі серця виявлялися лише в 12%, зміни, що характеризували передсердні порушення (патологічний P-зубець), реєструвалися вже в 9%, до 40% знизились зміни T-зубців. Разом з тим, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка та порушень провідності по ніжкам пучка Гіса майже не змінилися. На основі отриманих даних було зроблене припущення про те, що ЕКГ може бути застосоване як скринінговий метод для діагностики ПКМП [27].

За рахунок дилатації передсердь у хворих на ПКМП порівняно з жінками, вагітність яких перебігала нормально, спостерігається достовірне підвищення плазмених концентрацій передсердного натрій-уретичного пептиду В.

Інші лабораторні аналізи, такі, як загальний аналіз крові, визначення С-реактивного білка, креатинфосфокінази,

кардіального тропоніну Т не мають специфічних відхилень при ПКМП і використовуються для диференціальної діагностики з іншими захворюваннями, такими, як інфаркт міокарда, міокардити та ін.

Провідне значення в діагностиці та диференціальній діагностиці ПКМП має ехокардіографічне дослідження. Класичними ехокардіоскопічними ознаками лівошлуночкової дисфункції є (за даними робочої групи) зниження фракції викиду лівого шлуночка < 45% або фракційне укорочення < 30%, а також збільшення кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка > 2,7 см/ площі поверхні тіла [31].

Диференціальна діагностика ПКМП може бути утрудненою, особливо, якщо до моменту настання вагітності жінка не обстежувалась. Проте диференціювати це захворювання необхідно з іншими формами кардіоміопатій, особливо з сімейною формою дилатаційної кардіопатії, змінам міокарда при системних захворюваннях, артеріальній гіпертензії, вроджених чи набутих вадах серця.

Лікування ПКМП. Зводиться до корекції серцевої недостатності. У випадку декомпенсації набряку легень розпочинають:

1. Оксигенотерапію для дотримання цільової сатурації гемоглобіну капілярної крові не нижче за 95%. Перевага надається проведенню оксигенотерапії через прозору лицьову маску.

2. Неінвазивна вентиляція з підвищеним тиском в кінці видиху до +5 см вод. ст. За відсутності спеціальної дихальної апаратури може бути використані певні прийоми: видих через міцно стиснуті губи, застосування гумової рукавички, видих через водяний затвор.

3. Внутрішньовенне застосування фуросеміду зі стартової дози 40 мг до отримання ефекту

4. У разі зниженого артеріального тиску (сист. ≤ 90 –110 мм рт.ст), а також в разі клінічних ознак системної гіперперфузії органів (порушення свідомості, зниження діурезу, виражений периферійний спазм, холодний липкий піт) може бути доцільним застосування інотропної підтримки добутаміном.

5. У разі збереження нормального артеріального тиску можливе застосування периферійних вазодилаторів для зниження переднавантаження нітрогліцерин або інші нітрати від 10–20 до 200 мкг/хв.

6. Хворі, стан яких лишається резистентним до заходів, що проводяться, потребують проведення аортальної балонної контрапульсації та кардіотрансплантації.

У разі стабільного перебігу для лікування застосовують діуретики (у вагітних з пересторогою, оскільки фуросемід може зменшувати матково-плацентарний кровотік), β -блокатори (перевагу надають кардіоселективним), інгібітори АПФ, або блокатори рецепторів АПФ (якщо хвора вже народила).

Ураховуючи можливий патогенетичний вплив на розвиток ПКМП пролактину в теперішній час для лікування застосовують блокатори пролактину, зокрема бромкриптин [10]. Так, вживання бромкриптину у хворих на ПКМП в дозі 2,5 мг двічі на добу протягом 2 тиж та по 2,5 мг один раз на добу протягом 4 тиж, призводив до достовірно більш вираженого відновлення функції лівого шлуночка, та зниження смертності порівняно з контрольною групою жінок, які отримували лише базову терапію [31].

На особливу увагу заслуговує проведення у хворих на ПКМП тромбопрофілактики. Показаннями до її початку є зниження фракції викиду лівого шлуночка нижче за 35%. Якщо захворювання виникло після пологів, то препаратами вибору є непрямі антикоагулянти (варфарин), в разі виникнення ПКМП в період вагітності більш доцільним є початок профілактики з використання низькомолекулярних гепаринів.

Прогноз при даному захворюванні залишається серйозним, так летальність в середньому складає 14–15%, за даними різних авторів, у випадку, якщо хворі вагітніли повторно, то ПКМП повторювали приблизно у третини пацієнток, крім того, якщо до часу настання вагітності серцева недостатність зберігалась – вона прогресувала, у третини – повторна вагітність перебігала без ускладнень [15, 18].

Перипартальна кардіоміопатія

Д.А. Гончаренко, Г.Н. Жалоба, А.А. Жежер, К.М. Шатрова

В обзор дано описание, а также классификация кардиомиопатий. Особое внимание уделено перипартальной кардиомиопатии. Рассматриваются различные теории этиологии и патогенез заболевания. Приводится рекомендуемая тактика ведения беременных, рожениц и женщин в послеродовой период, которая рекомендуется при данной патологии.

Ключевые слова: кардиомиопатия, перипартальная кардиомиопатия.

Peripartum cardiomyopathy

D.O. Goncharenko, G.M. Zhaloba, A.O. Zhezher, K.M. Shatrova

Description and classification of cardiomyopathies is provided in this review. The particular attention is paid to the peripartum cardiomyopathies. The authors consider different theories of etiology and pathogenesis of this pathology. The recommended therapeutic approach to the treatment of obstetric patients is provided.

Key words: cardiomyopathies, peripartum cardiomyopathies.

ЛІТЕРАТУРА

- Ansari AA et al. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. Clin Rev Allergy Immunol. – 2002. – № 23. – P. 301–324.
- Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. N Engl J Med. – 1998. – № 338. – P. 1186–1191.
- Biykem Bozkurt, Flordeliza S. Villaneuva, Richard Holubkov. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. – 1999. – № 34. – P. 177–180.
- Demakis J.G. et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. Circulation. – 1971. – Vol. 44. – P. 1053–1061.
- Elkayam U. et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. Circulation. – 2005. – № 111 (16). – P. 2050–5.
- Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, Combs GF. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. Int J Cardiol. – 2002. – № 86 (2–3). – P. 311–6.
- Fett JD. Peripartum cardiomyopathy. Insights from Haiti regarding a disease of unknown etiology. Minn Med. – 2002. – № 85 (12). – P. 46–8.
- Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. – 2008. – № 10. – P. 861–8.
- Gouley B, McMillan T, Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. Am J Med Sci. – 1937. – № 19. – P. 185–99.
- Hatice Yamac, Insa Bultmann, Karen Sliwa, Denise Hilfiker-Kleiner. Prolactin: a new therapeutic target in peripartum cardiomyopathy. BMJ. hrt. – 2009. – Vol 18. – P. 1792.
- Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. Trends Cardiovasc Med. – 2008. – № 18 (5). – P. 173–9.
- James D. Fett, Len G. Christie, Robert D. Carraway. Five-Year Prospective Study of the Incidence and Prognosis of Peripartum Cardiomyopathy at a Single Institution. Mayo Clin Proc. – 2005. – № 80 (12). – P. 1602–1606.
- Karen Sliwa, Kemi Tibazarwa, Denise Hilfiker-Kleiner. Management of Peripartum Cardiomyopathy. P. 239–244.
- Knobel B, Melamud E, Kishon Y. Peripartum cardiomyopathy. Isr J Med Sci. – 1984. – № 20. – P. 1061–3.
- Kohl U, Pauschinger M, Seeborg B. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. Circulation. – 2005. – № 112. – P. 1965–1970.
- Lampert M, et al. Peripartum heart failure associated with prolonged tocolytic therapy. Am J Obstet Gynecol. – 1993. – № 168. – P. 493–5.
- Lampert M et al. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. Am J Obstet. Gynecol. – 1997. – № 176. – P. 189–95.
- Mounira Habli et al. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2008. – P. 415–416.
- Nabhan A, Peripartum Cardiomyopathy. ASJOG. – 2005. – Vol. 2. – P. 231–237.
- Nelson JL. Microchimerism: expanding new horizon in human health or incidental remnant of pregnancy? Lancet. – 2001. – № 358. – P. 2011–2012.
- Ntobeko B.A, Ntusi, Bongani M. Mayosi Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: a systematic review. Int J Cardiol. – 2009. – № 131 (2). – P. 168–79.
- Olaf Forster, Aftab A Ansari, Karen Sliwa. Current issues in the diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. Woman's health. – 2006. – № 2 (4). – P. 587–596.
- P Rachael James, A review of peripartum cardiomyopathy. International Journal of Clinical Practice. – 2004. – V. 58. – P. 363–365.
- Radhakrishnan Ramaraj, Vincent L. Sorrell, Peripartum cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment. Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 76 (5). – P. 289–296.
- Sakakibara S et al. Idiopathic postpartum cardiomyopathy, report of a case with special references to its ultra-structural changes in the myocardium as studied by endomyocardial biopsy. Heart. – 1970. – № 80. – P. 385–95.
- Sharon C. Reimold, John D. Rutherford. Peripartum Cardiomyopathy. N Engl J Med. – 2001. – № 344. – P. 1629–1630.
- Tibazarwa K.A. ECG characteristics in peripartum cardiomyopathy. Cardiovasc J Afr. – 2008. – № 19. – S 35.
- Vinay Pandit, Sirish Shetty, Ashwini Kumar, Afrin Sagir. Incidence and outcome of peripartum cardiomyopathy from a tertiary hospital in South India. Trop Doct. – 2009. – № 39. – P. 168–169.
- Yukihiro Hayakawa, Madhulika Chandra, Wenfeng Miao. Inhibition of Cardiac Myocyte Apoptosis Improves Cardiac Function and Abolishes Mortality in the Peripartum Cardiomyopathy of G_q Transgenic Mice. Circulation. – 2003. – № 108. – P. 3036–3041.
- Медведь В.І. Екстрагенітальна патологія, загальні принципи ведення та пологів / Мат. конф. «Інтенсивна терапія в акушерстві». – К., 2009.
- Подольський В.В. та ін. Захворювання серцево-судинної системи у вагітних – одна з провідних причин материнської смертності / Мат. конф. «Науково-практичні завдання зниження материнської смертності в Україні». – К., 2009.
- Слива К., Хильфiker-Кляйнер Д, Петри М.К. Современные представления об этиологии, диагностике и лечении перипартальной кардиомиопатии: рекомендации рабочей группы по изучению перипартальной кардиомиопатии при ассоциации сердечной недостаточности европейского кардиологического общества. Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 72–83.

Особенности инфекционных процессов мочевыводящих путей в акушерско-гинекологической практике

И.Ю. Фофанова, А.В. Ледина

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Предпосылки: около 10% женщин страдают инфекциями мочевыводящих путей.

Методы: в амбулаторных условиях исследованы 300 беременных (средний срок $23,2 \pm 6,6$ нед) в возрасте 19–46 лет с инфекциями мочевыводящих путей. В составе комплексной терапии назначали Канефрон® Н – комбинированный препарат, содержащий золототысячник, любисток и розмарин.

Результаты: на фоне регулярного приема препарата Канефрон® Н бактериурия не выявлена ни у одной из женщин. Побочных эффектов или аллергических реакций не выявлено.

Выводы: Канефрон® Н эффективен и безопасен в комплексном лечении инфекционных процессов мочевыводящих путей.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, беременность, Канефрон® Н.

В настоящее время проблема инфекций мочевыводящих путей (ИМП) приобретает 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 2008–2009 гг. в России практически у каждой пятой беременной была выявлена патология мочеполовой системы. Общеизвестна тесная взаимосвязь инфекционной патологии мочевыводящей системы с высоким риском развития осложнений беременности и родов (гестоз, анемия, плацентарная недостаточность, гипотрофия и гипоксия плода, послеродовые и перинатальные осложнения) [1–4].

Около 10% женщин страдают рецидивирующими ИМП, что диктует необходимость четкой диагностики и выявления факторов риска их развития. Исследователи относят к этим факторам, в частности, заболевания, обусловленные нарушением колонизационной резистентности и микробиоценоза влагалища (бактериальный вагиноз, вагиниты), что

требует учета и изменения тактики лечения этой категории больных [5].

Возбудители

Согласно данным многочисленных исследований, возбудителями ИМП в подавляющем числе случаев (до 80%) являются резистентные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*: *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, а также синегнойная палочка [6, 7], при этом те же условно-патогенные микроорганизмы вызывают и воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (рис. 1).

Исследованиями установлено, что *Escherichia coli* ответственна за развитие более 80% всех ИМП и асимптомной бактериурии (рис. 2) [8, 9], что связывают с экспрессией различных факторов вирулентности, таких, как адгезины (например, тип 1 и Р фимбрий) и токсины (например, гемолизин) [10, 11]. Бактериальная адгезия является основным моментом в колонизации тканевых поверхностей организма-хозяина. Мочевые пути человека подчиняются силам гидродинамики и адгезия микроорганизмов к уротелию дает им возможность противостоять удалению потоком мочи. Бактериальная адгезия не только способствует колонизации, но также благоприятствует инвазии микроорганизмов, формированию биопленок и повреждению клеток хозяина. Оба типа фимбрий (1 и Р) запускают воспалительный ответ организма-хозяина, который включает продукцию цитокинов, воспалительную реакцию и отшелушивание инфицированных клеток уротелия [12–14]. Кроме того, кишечная палочка может паразитировать в клетках эпителия и макрофагов, создавая внутриклеточные бактериальные сообщества. Наличие фимбрий и ферментативная активность микроорганизмов обеспечивает им проникновение в клетку или межклеточное пространство.

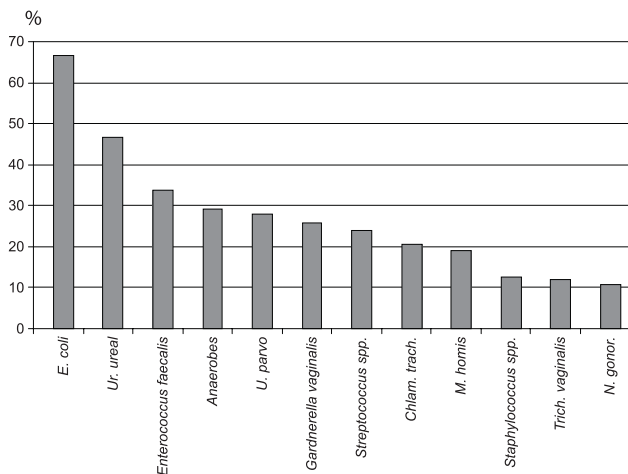


Рис. 1. Частота выделения микроорганизмов при ВЗОМТ в гинекологическом стационаре [45].

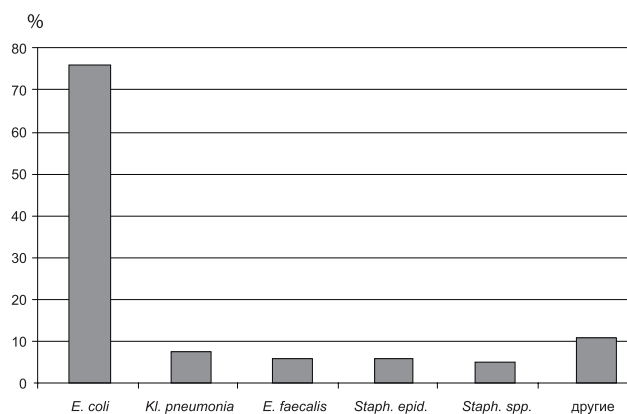


Рис. 2. Данные многоцентрового исследования UTIAP III [7, 31].

Таблица 1

Чувствительность штаммов *E.coli* [7, 31]

Антибактериальный препарат	%	
	чувствительные	резистентные
Mecillinam	95,4	4,5
Ampicillin	41,7	58,3
Amoxi-Clavulanate	80,9	19,1
Cefuroxime axetil	80,1	19,9
Nalidixic acid	83,1	16,9
Ciprofloxacin	92,3	7,7
Co-trimoxazole	72,2	27,8
Nitrofurantoin	94,8	5,2
Fosfomycin	98,3	1,7

Необходимым условием персистенции являются определенные биологические свойства микроорганизма и дефектность защиты хозяина, что обуславливает бактерионосительство (персистенция возбудителей) и хронизацию воспалительного процесса (частые рецидивы заболевания).

Проблемы терапии

Лечение персистирующей или хронической ИМП и эффективная санация от бактерионосительства является большой проблемой. Во внутриклеточных бактериальных сообществах резистентность к антибиотикам обусловлена [6]:

- ограниченным проникновением антимикробных веществ в биопленки;
- различием в метаболической активности и скорости роста отдельных клеток бактерий, так как многие антибиотики не действуют на клетки, находящиеся в покое;
- уменьшением диффузии антибиотика внутрь;
- инактивацией антибиотика внутри матрикса.

Помимо коккобациллярной флоры, в генезе инфекционной патологии мочевыводящих путей значительную роль играет также микоплазменная инфекция (уреаплазмы, микоплазмы) [8, 15, 16], что необходимо учитывать при проведении терапии, что имеет особое значение при решении вопроса о назначении терапии пациентам с рецидивирующими формами воспалительного процесса.

Причины рецидивирования

Высокая частота рецидивов ИМП объясняется следующими факторами [5]:

- анатомо-физиологическими особенностями женского организма (короткая и широкая уретра, ее близость к естественным резервуарам инфекции – анусу, влагалищу);
- способностью грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии с клетками эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями;
- воспалительными процессами влагалища, гормональными нарушениями, приводящими к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью (наличие антигенов системы АВ0);
- частотой половых актов и характером применяемых контрацептивов.

Фармакотерапевтические возможности

Таким образом, возможные пути решения проблемы ИМП, в частности, рецидивирующих их форм, могут быть найдены на пути совместных исследований акушеров-гинекологов и урологов.

Согласно рекомендациям по лечению ИМП этиологической является антибактериальная терапия.

Выбор препарата основывается на данных, полученных в результате длительных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Такое исследование (ARESC) было проведено в 2003–2006 гг. В нем были определены возбудители неосложненных ИМП и чувствительность этих возбудителей к антибактериальным препаратам (табл. 1). Оказалось, что более чем в 70% случаев это грамотрицательные возбудители (*E. coli*). При назначении антибактериальной терапии целесообразным является применение препаратов, резистентность к которым составляет менее 10% (см. табл. 1). При беременности рекомендовано применение защищенных пенициллинов, цефалоспоринов II–III поколения 7-дневными курсами. Однократно можно применять фосфомицина трометамол

в связи с его пролонгированным (до 80 ч) действием. Однако проведение курса антибактериальной терапии как вне, так и при беременности, не может являться гарантией отсутствия возникновения рецидивов заболевания. Так, по данным мета-анализа клинических исследований ципрофлоксацина, частота эрадикации возбудителей острого цистита у женщин при 3-дневном приеме составила 95% (340/359) и при 7-дневном приеме – также 95% (241/255), а частота рецидивов – 14 и 18% соответственно [5, 7] (см. табл. 1).

Терапия в период беременности

Значимое увеличение нагрузки на функцию почек во время беременности и тесная связь большого числа осложнений беременности и перинатального периода с патологией мочевыделительной системы диктует необходимость применения действенных средств профилактики [17]. Однако при назначении того или иного препарата при беременности одним из главных вопросов является возможность отрицательного влияния препарата на плод в сочетании со степенью его эффективности. Кроме того, важно определить взаимодействие препарата с другими медикаментами, поскольку при осложнениях беременности монотерапия встречается крайне редко. В этом контексте достаточно интересными и эффективными являются галеновые препараты (настойки, экстракты), имеющие широкое применение в практической медицине. Особое значение они имеют в акушерстве, когда повторные курсы антибактериальной терапии нецелесообразны, а зачастую и невозможны.

Канефрон® Н

Это комбинированный лекарственный препарат растительного происхождения. В его состав входят: золототысячник (*Herba Centaurii*), любисток (*Radix Levistici*) и розмарин (*Folia Rosmarini*). Компоненты препарата оказывают выраженное антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, улучшают кровоток и уменьшают проницаемость капилляров почек, обладают антибактериальным и диуретическим (акваретическим) эффектом, улучшают функцию почек, потенцируют эффект антибактериальной терапии.

Изучению Канефрона Н при патологии мочевыделительной системы посвящено значительное количество научных работ. В последние годы установлено, что препарат оказывает оптимальный противомикробный эффект в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных уропатогенных микроорганизмов [18]. Наибольшей чувствительностью к препарату обладают представители родов *Klebsiella* (80%), *Staphylococcus* (77%) и *Escherichia* (51,5%) – основные возбудители бактериальных инфекций мочевой системы. В целом противомикробный эффект препарата продемонстрирован в отношении 36 урокультур. Чувствительность к препара-

Таблица 2

Характер патологии мочевогоделительной системы

Характер выявленной патологии мочевогоделительной системы	Абс.	%
Хронический пиелонефрит	165	55
Мочекаменная болезнь	51	17
Цистит	39	13
Бессимптомная бактериурия	45	15
Всего	300	100

ту грамположительных микроорганизмов зарегистрирована в 73,3% случаев, грамотрицательных – в 53,2% случаев. Было показано, что карнозиновая, розмариновая кислота и эфирные масла, присутствующие в экстракте розмарина, могут быть главными биоактивными антимикробными составляющими. Сделан вывод, что выявленное бактериостатическое действие препарата обосновывает целесообразность включения препарата в комплексное лечение бактериальных урогенитальных инфекций [18–21]. Выявлено благоприятное воздействие компонентов фитопрепарата Канефрон® Н на процессы кристаллизации мочи, в частности – подавление процессов патологической кристаллизации мочи при мочекаменной болезни в 86% случаев *in vitro* и *in vivo*, что с успехом используется в урологической практике при мочекаменной болезни [22–24].

В последние десятилетия установлено, что экстракты розмарина, золототысячника, содержащие биофлавоноиды, обладают выраженной антиоксидантной активностью. В исследованиях установлено, что биофлавоноиды имеют антиоксидантные и нейропротективные свойства, что делает их исключительно привлекательными и целесообразными в лечении осложнений беременности на фоне патологии мочевогоделительной системы [25, 26].

Известно, что эффективное лечение воспалительных заболеваний мочевогоделительной системы возможно только при условии восстановления нормальной уродинамики.

Водный диурез (акварез) – важный эффект препарата Канефрон® Н. Значительное мочеотделение, вызванное эфирным маслом (терпеном) любистка, происходит за счет расширения почечных сосудов, благодаря чему улучшается кровоток. Показано, что секоиридоидные горечи (золототысячника малого) обладают сосудорасширяющими свойствами наряду с положительным инотропным эффектом. Диуретический эффект фенолкарбоновых кислот связывают с тем, что, попадая в кровь, они смещают реакцию крови и тканей в кислую сторону, что в свою очередь приводит к тканевому эксикозу и освобождению жидкости из тканей и выведению ее с мочой [27]. Применение препарата повышает суточный диурез в среднем на 33,8% [28]. Спазмолитический (антихолинергический) эффект, помимо фенолкарбоновых кислот, оказывают и фталиды любистка: бутилиденфталид и лигустилд [29]. Розмариновая кислота ответственна за противовоспалительный эффект: она ингибирует неспецифическую активацию комплемента и липоксигеназу и в результате тормозит синтез лейкотриенов. Кроме того, важным является выявленное антиаггезионное свойство препарата, что проявляется в подавлении адгезии уропатогенов в эпителии мочевоговыводящих путей и снижению числа случаев рецидива заболевания [30, 31]. В исследовании А.И. Неймарка (2008) показано, что Канефрон® Н способствует снижению уровня энзимии, что в свою очередь свидетельствует о снижении проницаемости клеточных мембран нефрона и, следовательно, о его нефропротективном действии [32].

Клиническая эффективность

Целым рядом работ показано, что при применении препарата Канефрон® Н при хроническом пиелонефрите (как монотерапия) отмечалось значительное снижение числа пациентов с бактериурией [33–35]. Достоинством препарата является сочетание противомикробного и противовоспалительного эффектов, что особенно ценно при хронических процессах в мочевоговыводящих путях. Кроме того, выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий и усиливает противомикробное действие антибиотиков. Помимо перечисленных свойств, элиминации бактерий из мочевых путей способствуют следующие факторы: 1) биофлавоноиды тормо-

зят бактериальную гиалуронидазу и таким образом ограничивают распространение бактерий в тканях; 2) диуретический эффект препятствует адгезии микроорганизмов [28, 36].

Возможности, преимущества и необходимость применения данного препарата в профилактике и лечении осложненной беременности отражены в ряде публикаций и клинических рекомендаций [1, 35, 37–42]. Эти многоцентровые исследования показали, что применение препарата Канефрон® Н является эффективным методом профилактики обострений хронического, гестационного пиелонефрита, лечения бессимптомной бактериурии, что в свою очередь является профилактикой развития гестоза, послеродовых и перинатальных осложнений.

При проведении анализа возможного влияния приема препарата на частоту возникновения врожденных пороков развития у новорожденных [17, 43] было показано отсутствие тератогенного влияния этого препарата вне зависимости от периода приема и срока беременности, когда принимался препарат.

Нами накоплен большой клинический опыт по применению препарата Канефрон® Н. Детально обследовано и пролечено 300 беременных в амбулаторных условиях с оценкой эффективности и безопасности его использования при патологии мочевогоделительной системы (табл. 2).

Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, ультразвуковое исследование почек, бактериологическое исследование мочи. Состояние плода оценивалось на основании динамической ультразвуковой биометрии, доплерометрического исследования кровотока в сосудах матки, плаценты и пуповины, кардиомониторного исследования. Результаты, полученные во время исследования, были статистически обработаны с помощью программ Excel v.8.0 фирмы Microsoft и Statistica for Windows v.5.1 фирмы Stat Soft Inc. (США) по стандартным методикам вычислений показателей описательной статистики.

Средний возраст пациенток составлял в среднем $29,3 \pm 3,4$ года (19–46 лет) Длительность нефрологического анамнеза пациенток колебалась от 5 до 11 лет. Срок беременности при назначении препарата Канефрон® Н составил в среднем $23,2 \pm 6,6$ нед.

Использование препарата сопровождалось субъективным и объективным улучшением состояния беременных: уменьшением отеков, увеличением суточного диуреза (в среднем на 150–180 мл в сутки), уменьшением или исчезновением симптомов дизурии. Диуретический эффект сочетался со снижением избыточной массы тела, что имело несомненный положительный эффект при профилактике и/или лечении преэклампсии. У беременных с лейкоцитурией отмечено снижение количества лейкоцитов ($c 3200 \pm 420$ до 1550 ± 270 , $p \leq 0,05$). При выявлении бессимптомной бактериурии назначение данного препарата после 7-дневного курса антибактериальной терапии позволило ограничиться одним курсом антибиотиков. В дальнейшем на фоне регулярного приема препарата бактериурия не выявлялась ни у одной из женщин. Побочных эффектов или аллергических реакций на фоне приема препарата Канефрон® Н выявлено не было.

Закключение

Общезвестно, что профилактическое направление медицины является наиболее эффективным и перспективным. Как было доложено О.И. Аполихиным на 7-м Пленуме правления Российского общества урологов в 2010 г. (Краснодар) [44], согласно данным доказательной медицины, эффективность первичной профилактики заболеваний (предотвращения факторов развития заболевания) составляет 72%, вторичной профилактики (лечения основного заболевания) – 21%, третичной профилактики (ликвидации осложнений основного заболевания) – всего 7%.

С этих позиций обоснованность включения препарата Канефрон® Н в комплекс мер по профилактике и лечению инфекционных процессов мочевыводящих путей в период беременности связана с его воздействием на основные звенья патогенеза, достаточной эффективностью, хорошей переносимостью, возможностью периодизации назначений, отсутствием эмбриотоксического и тератогенного действия, способностью достичь длительной ремиссии и увеличить безрецидивный период.

Special considerations for urinary tract infection in obstetrcal and gynecological practice

I. Ju. Fofanova, A. V. Ledina

Background: about 10% of women sustain urinary tract infections.

Methods: three hundred pregnant outpatients aged 19–46 years with mean gestation period of 23,2±6,6 weeks and urinary tract infections were enroled into this study. Canephron® N phytotherapeutic formulation containing Herba Centaurii, Radix Levistici, and Folia Rosmarini was used as part of complex therapy.

Results: elimination of bacteriuria was documented in all cases, with no adverse effects or allergic reactions.

Conclusions: Canephron® N proved to be effective and safe as part of complex therapeutic modalities in management of urinary tract infections during pregnancy.

Key words: urinary tract infections, pregnancy, Canephron® N.

ЛИТЕРАТУРА

- Елохина Т.Б., Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И. и др. Новые подходы к профилактике заболеваний мочевыводящих путей у беременных. Медицинская кафедра, 2003; 1: 88–94.
- Суханова Л.П., Леонов С.А. Родовспоможение в России: состояние, тенденции развития, пути совершенствования. Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения. 2010; 2.
- Об итогах реализации программы «Родовой сертификат» в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Методическое письмо. М., 2009.
- Широкова В.И., Филиппов О.С., Гусева Е.В. Состояние здоровья женщин и основные направления развития службы родовспоможения в Российской Федерации. Здравоохранение. 2009; 11.
- Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Медицинский совет. 2007; 2.
- Перепапова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов. РМЖ. 2009; 17, 12.
- Синякова Л.А. Тактика ведения больных с рецидивирующим циститом. Эффективная фармакотерапия в урологии. Спецвып., 2009.
- Hedlund MR, Duan D, Nilsson A et al. Fimbriae, transmembrane signaling and cell activation. J Infect Dis 2001; 183 (Suppl 1): nS47–S50.
- Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 513–29.
- Klemm P, Schembri MA. Bacterial adhesins: function and structure. Int J Med Microbiol 2000; 290: 27–35.
- Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. Curr Opin Urol 2002; 12: 33–8.
- Mulvey M A, Lopez-Boado YS, Wilson CL et al. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic Escherichia coli. Science 1998; 282: 1494–7.
- Samuelsson PL, Hang B, Wullt et al. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. Infect Immun 2004; 72: 3179–86.
- Wullt B, Bergsten G, Fischer H et al. The host response to urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 279–301.
- Hunjak Blazenka; Persi Zdenka. Evaluation of microbiological diagnostics in urogenital infections in postmenopausal women Med Glas Ljek komore Zenickodobo kantonu 2010; 7 (1): 60–5.
- Naboka IL, Vasil'eva LI, Kogan MI et al. Microbial associations defecting in children with chronic pyelonephritis. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2009; 5: 8–12.
- Репина М.А., Колчина В.А., Кузьмина-Крутецкая С.Р. и др. Фитоперпараты в лечении заболеваний почек у беременных и отдаленные результаты состояния здоровья детей. Журн. акушерства и женских болезней, 2005; 1 (LV): 50–6.
- Аверьянова Н.И., Козлова В.В., Косарева П.В. и др. Исследование антибактериального действия Канефрона Н. Здоровье мужчины, 2008; 3: 166–8.
- Luqman S, Dwivedi GR, Darokar MP 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 CS et al. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. Free Radic Res 2006; 40 (2): 223–31.
- Santoyo S, Cavero S, Jaime L et al. Chemical composition and antimicrobial activity of Rosmarinus officinalis L. essential oil obtained via super-critical fluid extraction. J Food Prot 2005; 68 (4): 790–5.
- Акопян Г.Н., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. Канефрон Н для лечения мочекаменной болезни. Здоровье Украины. 2008; 6: 2–3.
- Гресь А.А., Вошула В.И., Рыбина И.Л. и др. Мочекаменная болезнь: опыт применения и эффективность Канефрона® Н. Медицинские новости. 2004; 8: 89–93.
- Длин В.В., Шатохина О.В., Османова И.М. и др. Эффективность Канефрона Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2008; 5 (4): 66–9.
- Pintore G, Marchetti M, Chessa M et al. Rosmarinus officinalis L.: chemical modifications of the essential oil and evaluation of antioxidant and antimicrobial activity. Nat Prod Commun 2009; 4 (12): 1685–90.
- Xiaoyun Meng et al. Effects of Various Flavonoids on the 6-Synuclein Fibrillation Process. Parkinsons Dis 2010; 2010: 650–794.
- Kartnig T. Pflanzliche Drogen mit Wirkung auf Nieren und Hamwege. Osterreich Apotheker-Zeitung 1983; 37: 353–8.
- Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. и др. Возможности применения Канефрона® Н для лечения и профилактики мочекаменной болезни. РМЖ, 2007; 12 (15): 1023–7.
- Vollmann C. Levisticum officinale – Der Liebstockel. ZS Phvthother 1988; 9: 128–1.
- Перепапова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. Врачебное сословие, 2005; 4, 5: 44–6.
- Синякова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей. Урология, 2009; 2.
- Неймарк А.И., Клабова И.В. Комплексное лечение больных нефролитиазом с использованием Канефрона® Н. Урология, 2008; 6: 11–4.
- Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Семенов В.А. и др. Роль Канефрона® Н при лечении хронического пиелонефрита и профилактике его осложнений. Урология, 2006; 1: 22–5.
- Гуменюк Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности. Журн. акушерства и женских болезней, 2005; 4 (LV).
- Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Петрова С.Б. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей. Акушерство и гинекология, 2009; 6: 1–5.
- Мазо Е.Б., Попов С.В. Канефрон Н в комплексной противовоспалительной терапии больных с цистотомическим дренажом. Здоровье мужчины. 2007; 4: 50–3.
- Кулаков В.И., Анкирская А.С., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных: Пособие для врачей. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия, 2004; 3 (6): 218–23.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. Вып. XI. М., 2010, с. 488–94.
- Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. 3-е изд. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова. М., 2010, с. 129–35.
- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М., 2007, с. 307.
- 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.
- Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И. Общие принципы тактики ведения беременных и родильниц с инфекциями мочевых путей. М., 2010.
- Медведь В.И., Исламова Е.В. К вопросу о безопасности препарата Канефрон Н в акушерской практике. Здоровье женщины, 2009; 4 (40): 94–6.
- 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.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Тактика выбора антибиотика для терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология, 2009; 5 (11): 34–7.

phytoneering

Розкриваючи силу рослин

Канефрон® Н

Гармонія лікування

**При запальних
захворюваннях
нирок та
сечовивідних
шляхів**



- Необхідний комплекс дій для лікування циститів, пієлонефритів, сечокам'яної хвороби
- Препарат з Німеччини високої якості, що отриманий з екологічно чистої сировини
- Оптимальний за необхідності тривалого лікування та профілактики у пацієнтів будь-якого віку



Краплі для перорального застосування 100 мл UA/4708/01/01 від 03.07.2006; драже № 60 UA/4708/02/01 від 03.07.2006. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Реклама лікарського засобу. Виробник: Біонорика (Німеччина)



BIONORICA®

The phytoneering company

ТОВ "БІОНОРИКА"

м. Київ, вул. Мініна, 9. Офісний поверх, окремий вхід.

тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01

e-mail: office@bionorica.com.ua

Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовой боли

Н.В. Зароченцева, Л.И. Титченко, Ю.П. Титченко, Н.С. Меньшикова, Е.С. Кашина

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Российский вестник акушера-гинеколога 3, 2011

Варикозная болезнь вен малого таза была впервые описана в 1949 г. Н. Taylor, отметившим в своей работе связь между нарушением маточной гемодинамики и возникновением у женщин хронической тазовой боли [1, 8]. Варикозное расширение вен малого таза является невидимой для клиницистов патологией из-за отсутствия патогномичных симптомов и мануальных критериев заболевания, однако оно приводит к хроническому абдоминальному болевому синдрому, нарушению менструального цикла вследствие развивающейся гипофункции яичников, тромбозу вен и возможной тромбоэмболии или их разрыву. Хроническая тазовая боль у женщин часто вызывает физические и моральные страдания, приводит к утрате трудоспособности. Вместе с тем эта патология распространена достаточно широко. На основании сонографических исследований установлено, что варикозное расширение вен таза встречается у 5,4% условно здоровых женщин, у 15,7% женщин с выявленной гинекологической патологией [7, 10]. Женщины с варикозной болезнью вен малого таза предъявляют жалобы на боль в нижних отделах живота ноющего характера, усиливающуюся при длительном нахождении в вертикальном положении, после физической нагрузки, переохлаждении, во время полового акта. Часто боль иррадирует в промежность, поясничную область [2, 11]. Пациентки с варикозной болезнью вен малого таза часто и длительно лечатся от «хронических воспалительных заболеваний органов малого таза».

Варикозная болезнь вен малого таза — это патология, которая встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста.

Выделяют два варианта течения варикозной болезни вен малого таза.

1. Синдром венозного полнокровия малого таза.
2. Варикозное расширение вен промежности и вульвы. Это разделение достаточно условно, так как более чем в 50% случаев варикозное расширение вен промежности и вульвы провоцирует нарушение оттока из вен малого таза и наоборот.

Существуют следующие теории развития варикозной болезни вен малого таза [2, 3, 5, 6]:

- 1) гормональная теория, в основе которой лежит влияние прогестерона на гладкомышечные клетки вен;
- 2) механическая теория, которая объясняет развитие варикозной болезни вен малого таза компрессией увеличенной матки на сосуды малого таза.

Отличительной особенностью вен органов малого таза женщин является образование сплетений, служащих мощными сосудистыми коллекторами, которые выполняют роль депо крови и осуществляют анастомозирование крупных сосудов малого таза. Наличие венозных сплетений определяет сложные гемодинамические условия венозного кровообращения матки и яичников. Дилатация вен обусловлена анатомо-физиологическими особенностями

кровоснабжения органов малого таза, так как даже в физиологических условиях создаются предпосылки для развития застоя и частичного обратного тока крови, что способствует развитию варикозной болезни.

Варикозная болезнь является хроническим заболеванием, существенно снижающим качество жизни больных. По данным литературы, варикозное расширение яичниковых вен наблюдается у 80% женщин, а тотальное поражение венозной системы малого таза выявляют в 50% случаев.

Факторы риска развития варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) многочисленны и разнообразны, к ним относятся условия труда, возраст, ослабление связочного аппарата матки и придатков в связи с перенесенными акушерскими осложнениями, гинекологические заболевания [9].

Разнообразие клинических проявлений ВРВМТ часто приводит к тому, что варикозная болезнь протекает под маской других гинекологических заболеваний. Поэтому наиболее часто диагностические ошибки совершаются на этапе оценки клинических данных заболевания.

Диагностика. В настоящее время использование современных методов ультразвуковой диагностики позволяет установить правильный диагноз. В клинической практике диагноз устанавливают на основании результатов ультразвукового исследования (для качественной визуализации применяют дуплексное сканирование трансабдоминальным и трансагинальным доступами).

Применение ультразвуковых методов исследования представляет существенные возможности в диагностике нарушений венозной гемодинамики в органах малого таза у женщин. Высокая диагностическая ценность ультразвукового исследования заключается в выявлении органического поражения венозной системы малого таза на этапе доклинических форм заболевания, что позволяет намечать пути профилактики ВРВМТ на начальном этапе, а также оценить результаты лечения.

Увеличение объема циркулирующей крови в венозном бассейне органов малого таза при ВРВМТ сопровождается формированием флешэктазий. Внеорганные вены матки расширяются и приобретают чрезмерную извитость (рис. 1).

Косвенным признаком выраженного флешостаза во внутренних половых органах является появление в толще миометрия расширенных внутриорганных (дугобразных) вен (рис. 2).

Основным критерием выраженного флешостаза в органах малого таза, который играет ведущую роль в диагностике ВРВМТ, является увеличение диаметра основных венозных коллекторов — маточных, яичниковых, дугобразных и внутренних подвздошных вен [5, 6].

Лечение. В зависимости от выраженности патологического процесса в малом тазу возможно применение консервативных методов лечения и хирургических вме-



Рис. 1. Расширение и извитость внеорганных вен матки



Рис. 2. Расширенные дугообразные вены

Таблица 1

Ультразвуковые показатели состояния венозной сети малого таза у здоровых женщин

Показатель УЗИ	Внутренние подвздошные вены	Яичниковые вены	Маточные вены	Дугообразные вены
Диаметр вены, см	0,80±0,10	0,25±0,05	0,60±0,10	0,10±0,05
Пиковая систолическая скорость кровотока, см/с	10,1±2,6	-	6,75±1,85	-

шательств. При варикозной болезни вен малого таза I или II степени, как правило, применяют консервативные методы лечения (венотоники, лечебная физкультура). В случае отсутствия эффекта от консервативной терапии или наличия III степени варикозной болезни вен малого таза применяют хирургическое лечение [4, 8, 9, 11].

Целью исследования явилась оценка эффективности венотоника Флебодиа 600 у женщин репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза и синдромом хронической тазовой боли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки ультразвуковых диагностических критериев оценки состояния венозной сети малого таза обследованы 15 практически здоровых женщин репродуктивного возраста от 19 до 38 лет (средний возраст 32,7±2,1 года) (контрольная группа), обратившихся в поликлиническое отделение МОНИАГ по поводу подготовки к планируемой беременности.

Основную группу составили 25 женщин репродуктивного возраста от 20 до 39 лет (средний возраст 34,6±1,3 года) с жалобами на тазовую боль (100,0%), нерегулярный менструальный цикл (36,0%), у которых во всех случаях при ультразвуковом исследовании были выявлены признаки ВРВМТ.

Ультразвуковое исследование проводили на сканере производства Medison «Acuson V-10» с использованием интравагинального датчика в режимах эхографии и доплерографии, включающей цветное доплеровское картирование (ЦДК) и импульсную доплерометрию. Ультразвуковое исследование проводили до и после курса медикаментозной терапии Флебодиа 600.

Лечение пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом хронической тазовой боли проводили Флебодиа по 1 таблетке (600 мг) однократно в сутки, в течение 2 мес. Действующее вещество препарата – диосмин – обладает венотонизирующими свойствами, способствует уменьшению застоя в венах, повышает их тонус. Препарат улучшает микроциркуляцию, повышая резистентность капилляров, улучшает лимфатический дренаж, обладает противоотечным и противовоспалительным действием.

Препарат быстро и полностью абсорбируется из пищеварительной системы, максимальная концентрация достигается через 5 ч после приема Флебодиа 600. Преимущественно выводится через почки (примерно на 80%).

Комплексное ультразвуковое исследование включало:

- 1) определение внутреннего диаметра яичниковых, маточных, дугообразных и внутренних подвздошных вен (см);
- 2) определение пиковой систолической скорости кровотока в маточных и внутренних подвздошных венах (см/с).

Ультразвуковые показатели состояния венозной сети малого таза у здоровых женщин (контрольная группа) представлены в табл. 1.

Критерии исключения из исследования:

- острые и подострые воспалительные заболевания органов малого таза, требующие применения системных антибактериальных препаратов;
- наличие специфических возбудителей ИППП (гонококк, хламидии, трихомонады, герпес);
- беременность;
- онкологические заболевания;
- заболевания печени;
- распространенный эндометриоз;
- миома матки больших размеров;
- опухоли яичников.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диаметр левых внутренней подвздошной, маточной и яичниковой вен в среднем был на 10% больше, чем с правой стороны. Пиковая систолическая скорость кровотока слева была в среднем на 12% ниже, чем в правых внутренней подвздошной и маточной венах. При обследовании пациенток с ВРВМТ было выявлено в 4 (16%) случаях изолированное расширение яичниковых вен (1-я группа), в 13 (52%) наблюдениях – сочетанное расширение яичниковых, маточных и дугообразных вен (2-я группа), в 8 (32%) случаях было отмечено тотальное расширение вен малого таза (3-я группа).

Таблица 2

Ультразвуковые показатели состояния венозной сети малого таза у женщин с ВРВМТ до лечения Флебодиа 600 и после него

Вены малого таза	Диаметр вены, см		Скорость кровотока, см/с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Внутренние подвздошные:				
правая	1,55±0,21	1,14±0,20	3,88±0,67	8,53±0,59*
левая	1,64±0,20	1,21±0,22	3,31±0,74	6,95±0,81*
Яичниковые:				
правая	0,55±0,09	0,20±0,02*	-	-
левая	0,61±0,10	0,26±0,04*	-	-
Маточные:				
правая	1,15±0,20	0,54±0,11*	1,83±0,33	3,51±0,27*
левая	1,26±0,26	0,75±0,18*	1,54±0,29	3,25±0,43*
Дугообразные	0,43±0,08	0,11±0,06*	-	-

Примечание: * – различие показателей до лечения и после него достоверно ($p < 0,05$).

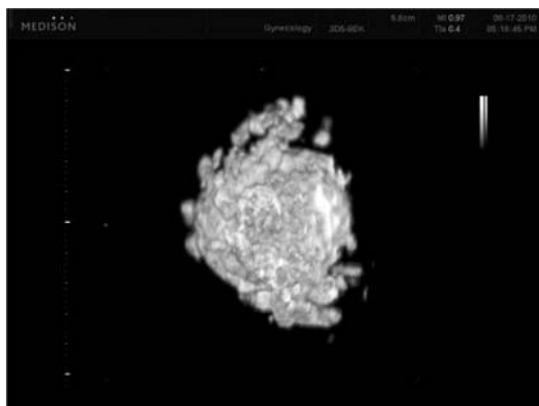


Рис. 3. 3D-доплерограмма до лечения Флебодиа 600

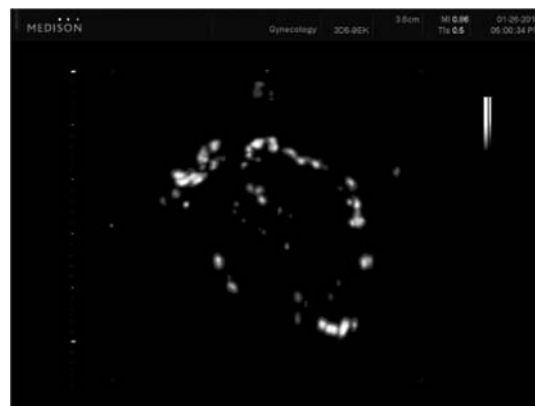


Рис. 4. 3D-доплерограмма через 2 месяца после лечения Флебодиа 600

У пациенток 1-й группы, имевших изолированное расширение яичниковых вен, диаметр сосудов до лечения колебался от 0,5 до 0,7 см. После курса лечения препаратом Флебодиа 600, флеботоническим препаратом, их диаметр уменьшился до 0,2–0,3 см.

У пациенток 2-й группы до лечения было выявлено расширение яичниковых вен до 0,7 см, маточных вен до 1,0–1,5 см, дугообразных вен до 0,4–0,5 см. Пиковая систолическая скорость кровотока в маточных венах с обеих сторон была снижена относительно этого показателя в контрольной группе в 3,5 раза и более и составила в среднем $1,68 \pm 0,31$ см/с. После проведения медикаментозного лечения было отмечено достоверное уменьшение диаметра исследуемых вен у 11 из 13 пациенток, т.е. в 84,6% случаев. Пиковая систолическая скорость кровотока в маточных венах увеличилась относительно исходных данных в среднем в 2 раза и составила $3,38 \pm 0,35$ см/с.

У пациенток 3-й группы при ультразвуковом исследовании отмечено расширение яичниковых вен до 0,7 см, маточных вен до 1,0–1,5 см, дугообразных вен до 0,4–0,5 см, внутренних подвздошных вен до 1,3–1,8 см, также отмечено снижение пиковой систолической скорости кровотока в подвздошных и маточных артериях с обеих сторон в 3 раза и более.

После курса приема Флебодиа 600 отмечено улучшение состояния венозной системы малого таза у 6 из 8 па-

циенток. Показатели состояния венозной сети малого таза до лечения и после него представлены в табл. 2.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что ультразвуковое исследование предоставляет существенные возможности в диагностике нарушений венозной гемодинамики в органах малого таза у женщин, позволяя неинвазивно исследовать сосудистую систему, проводить ее визуализацию и количественный анализ кровотока. Применение эхографии вен малого таза позволяет получить представление об анатомо-топографических соотношениях стенки и просвета исследуемой вены с окружающими ее тканями и органами. Использование ЦДК и импульсной доплерометрии вен малого таза позволяет определить степень варикозоподобной деформации стенок и просвета сосуда, определить характер изменения линейной скорости кровотока в нем. Полученные при ультразвуковом исследовании данные влияют на формирование лечебной флебологической тактики и нацеливают врача на проведение длительного и систематического наблюдения за пациенткой с ВРВМТ.

Применение Флебодиа 600 для лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин привело к достоверно значимому уменьшению специфических симптомов заболевания: болезненности при пальпации стенок малого таза у 21 из 25 (84,0%), цианоза влагалища у 19 из 25 (76,0) и болевого синдрома у 22 из 25 (88,0%) пациенток.

Наиболее важным патогенетическим звеном в формировании болевого синдрома, обусловленного венозным застоем в тазовых органах, является снижение скорости кровотока в венозной сети малого таза. Результатом применения Флебодиа 600 явилось уменьшение дилатированного диаметра вен малого таза и увеличение скорости кровотока во внутренних подвздошных и маточных венах (рис. 3, рис. 4). Статистически значимый терапевтический эффект наблюдался у 21 из 25 пациенток репродуктивного возраста с ВРВМТ, т.е. в 84% случаев.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте применения Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен органов малого таза и наличием синдрома тазовой боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоаярцев Д.Ф. Заболевания венозной системы нижних конечностей // Рус. мед. журн., 1997; 5: 18: 26.
2. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др. — Ростов-на-Дону, 2000; 34–49.
3. Калдурина Т.И., Кудрина Т.И. Наследственные коллагенопатии: Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. — СПб: Невский диалект, 2000; 270.
4. Медикаментозное лечение хронической венозной недостаточности. Международные рекомендации. — ОАО ПО «Пресса-1»: 2.
5. Мозес В.Г. Болевой синдром при варикоze тазовых вен у женщин, перенесших воспалительный процесс внутренних гениталий: Клиника, диагностика, лечение, профилактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск 2001; 25.
6. Мозес В.Г., Ушакова Г.А., Розенберг Б.А. Клиника, диагностика, лечение и профилактика болевого синдрома при варикоze тазовых вен у женщин, перенесших воспалительный процесс внутренних гениталий. Методические рекомендации. Кеморо 2000; 6.
7. Сафина М.Р., Тимошенко Т.И., Точилова Л.В. Ультразвуковая диагностика варикозного расширения вен малого таза // Ультразвуковая диагностика, 1997; 4: 1–32.
8. Таразов П.Г., Рыжков В.К., Прозоровский К.В. и др. Чрескатетерная эмболизация при хроническом болевом синдроме, вызванном варикозным расширением овариальных вен // Акуш. и гин., 1995; 4: 48–50.
9. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Василевич В.В. Ортостазисзависимая флебопатия нижней половины туловища как сосудистый эффект дисплазии соединительной ткани. Матер. 1-го Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». — Омск, 2005; 40–43.
10. Becker D., Gunter E., Strauss R. et al. Color Doppler imaging versus phlebography in the diagnosis of deep leg and pelvic vein thrombosis. J Ultrasound Med 1997; 16: 1: 31–37.
11. Bergan J.J. Advances in evaluation and treatment of chronic venous insufficiency. Angiology and Vascular Surgery 1995; 3: 59–80.

Клінічно-лабораторні паралелі діагностики *M. tuberculosis* у жінок репродуктивного віку

Н.І. Каленчук¹, С.П. Польова²

¹Міський клінічний пологовий будинок № 1, м. Чернівці

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У статті наведені дані щодо діагностики туберкульозного ураження репродуктивної системи у пацієнток, хворих на туберкульоз легень. Показано, що у даного контингенту жінок репродуктивна функція зазнає якісних та кількісних функціональних змін, раннє виявлення яких сприяє ефективній профілактиці захворювань, спричинених туберкульозом.

Ключові слова: туберкульоз, діагностика, репродуктивна функція.

У жінок репродуктивного віку із уперше виявленим туберкульозом легень ступінь ураження статевих органів значною мірою корелює з тяжкістю туберкульозного процесу легень, тривалістю специфічного лікування та імунodefіцитним станом організму, що знижують резистентність слизових оболонок піхви [4, 6, 7, 12]. Установлено, що більше як у 30% жінок зміни у статевій системі передують виявленню туберкульозного процесу у легенях або проявляються одночасно, що підтверджує патогенетичний зв'язок між порушеннями репродуктивної функції і туберкульозної інтоксикації [4, 9, 11].

Вагінальний біоценоз жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, залишається складною динамічною системою в кожен окремий відрізок часу і зумовлений численними ендегенними і екзогенними чинниками [1, 9, 10]. Найбільш значущими серед них є вік, репродуктивна поведінка хворих на туберкульоз жінок, акушерсько-гінекологічний анамнез, гормональний статус, застосування протитуберкульозної терапії та перебіг і поширення туберкульозного процесу в легенях.

Проте діагностика збудника *M. tuberculosis* у виділеннях зі статевих шляхів у жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, не завжди дає позитивний результат, що потребує застосування фундаментальних біомедичних досліджень [2, 3, 5, 8].

Мета дослідження: підвищити ефективність клінічно-лабораторних методів діагностики *M. tuberculosis* у жінок репродуктивного віку шляхом застосування молекулярно-генетичних методик.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

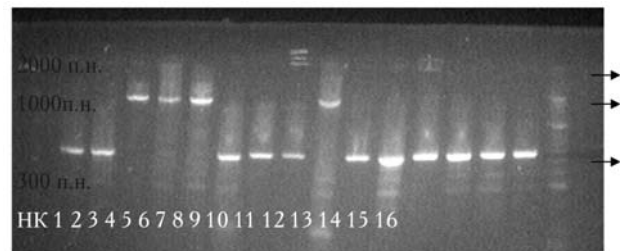
Проведено мікроскопічне дослідження вагінальних виділень у 36 жінок репродуктивного віку із уперше виявленим туберкульозом легень (основна група) та у 30 пацієнток із залишковими явищами після перенесеного туберкульозу (контрольна група). Матеріали для дослідження забирали із задньобочкової стінки піхви у пробірку Еппендорфа, що містила 1 мл фізіологічного розчину. ДНК виділяли за допомогою комплексу реагентів «ДНК-технологія» (Росія). Визначення біоценозу піхви проводили на багатоканальному ампліфікаторі ТП-4 ПЦР-01 «Терцик» (Росія) (лабораторія кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології Одеського національного медичного університету).

Усі пацієнтки додатково обстежені на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виділення мікобактерій з мокротинням відзначали у 32,4% жінок основної групи. Серед пацієнток контрольної групи цей показник склав 14,3%, що пов'язано з активним протитуберкульозним лікуванням. Порівняльним аналізом туберкульозного процесу в обох групах пацієнток не встановлено статистично достовірних відмінностей щодо розподілу туберкульозу за клінічними формами, поширеністю, наявністю деструкцій легеневої тканини.

Проте, *M. tuberculosis* генітальної локалізації у контрольній групі жінок не виявлено у жодному випадку. Серед жінок основної групи методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у мокротинні виявлено *M. tuberculosis* генотипу *Beijing* у 13,9% випадків. Особливістю перебігу легеневого туберкульозу у жінок, інфікованих збудниками родини *Beijing* у результаті подальших досліджень, спостерігали значну асоціацію між інфікуванням мікобактеріями зазначеного сімейства і наявністю позалегенового туберкульозу. З метою вивчення патоморфозу легеневої та генітальної локалізації туберкульозу нами досліджено вплив генотипу збудника (приналежність його до сімейства *Beijing*) на репродуктивну функцію жінок, хворих на туберкульоз (малюнок). Приналежність *M. tuberculosis* до сімейства *Beijing* визначали методом ПЛР за наявності IS6110 інсерції в міжгенній *dnaA-dnaD* ділянці. Так, у виділеннях зі статевих шляхів у 6 (16%) осіб основної групи отримані ізоляти належали до сімейства *Beijing*, проте, мала кількість обстежених пацієнток не дозволила зробити достовірних висновків.



Малюнок. Хвора Т. 27 років. Уперше виявлений дисемінований туберкульоз легень. Електрофореграма ДНК *M. tuberculosis*. На 3, 4, 5-й та 9-й доріжках ДНК ізолятів родини *Beijing*, розмір ампліфікованого фрагмента 2000 пар нуклеотидів (п.н). НК – негативний контроль. 16-та доріжка – маркер молекулярної маси. Стрілками позначені ділянки розміром 2000, 1000 і 300 пар нуклеотидів

У результаті досліджень виявлено, що чинником поширеності штамів на позалегенові структури є їх медикamentозна резистентність, що зумовлена властивостями хромосомної ДНК та наявністю значної кількості (від 15 до 26) вставних елементів IS6110. За результатами наших досліджень при спонгілотипуванні у *M. tuberculosis* даного генотипу відсутні спейсери від 1-го по 34-й та наявні 9 останніх спейсерів (з 35-го по 43-й), яким властивий високий показник кластерності (92,5%) порівняно з іншими генотипами.

Отримані результати засвідчили значну асоціацію між інфікуванням мікобактеріями *M. tuberculosis* генотипу *Beijing* і розвитком генітального туберкульозу, що має важливе практичне значення для вибору лікувальної тактики порушень репродуктивної функції у даного контингенту жінок.

ВИСНОВКИ

1. Необхідність впровадження молекулярно-генетичних методів дослідження в гінекологічну практику зумовлена поширенням туберкульозу серед жінок репродуктивного віку.

2. Молекулярно-генетичні технології слід впроваджувати для проведення скринінгових досліджень в період поширення туберкульозу.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження у даному напрямку матимуть перспективу для розроблення ефективних профілактичних та лікувальних заходів, що ґрунтуються на визначенні штамової приналежності *M. tuberculosis*.

Клинико-лабораторные параллели диагностики *M. tuberculosis* у женщин репродуктивного возраста

Н.И. Каленчук, С.П. Полевая

В статье приведены данные диагностики туберкулезного поражения репродуктивной системы у пациенток, больных туберкулезом легких. Показано, что у данного контингента женщин репродуктивная функция претерпевает качественные и количественные функциональные изменения, раннее выявление которых способствует эффективной профилактике заболеваний, обусловленных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, репродуктивная функция.

Clinicolaboratory parallels of *M. tuberculosis*' diagnostics in women of fertile age

N.I. Kalenchuk, S.P. Polyova

In the article the data according to diagnostics of tubercular injury of reproductive system in patients suffering pulmonary tuberculosis are presented. It's shown that in this category of women reproductive function undergoes the qualitative and quantitative functional changes, the early determination of which favors effective prophylactics of diseases caused by tuberculosis.

Key words: tuberculosis, diagnostics, reproductive function.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богун А.Г. Структура делеций, выявленных в геномах клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // А.Г. Богун, В.А. Анисимова, В.Н. Степаншина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 12. — С. 42–47.
2. Владимирский М.А. Методы молекулярной биологии в диагностике туберкулеза / М.А. Владимирский // Молекулярная медицина. — 2003. — № 3. — С. 18–23.
3. Ворошилина Е.С. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной реакции: что есть норма? / Е.С. Ворошилина, Л.В. Тумбинская, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1 — С. 57–65.
4. Запорожан В.М. Репродуктивное здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / В.М. Запорожан, С.П. Полева, Ю.І. Бажора // Журнал АМН України. — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 734–742.
5. Киншт В.Н. Методы выделения ДНК *Mycobacterium tuberculosis* из клинических образцов для использования ПЦР: сравнение и оценка / В.Н. Киншт, Е.Н. Воронина, М.Л. Филипенко // Клинико-лабораторная диагностика. — 2005. — № 3. — С. 23–34.
6. Липова Е.В. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика) / Е.В. Липова, М.Н. Болдырева, Д.Ю. Трофимов [и др.] // Пособие для врачей. — М., 2009. — С. 30.
7. Полева С.П. Дослідження мікрофлори піхви у жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз / С.П. Полева, Н.І. Каленчук, Т.І. Козар // Буквинський медичний вісник. — 2010. — Том 14, № 3 (55). — С. 27–29.
8. Салина Т.Ю. Современные технологии лабораторной диагностики туберкулеза (эффективность использования в клинической практике) / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 1. — С. 42–43.
9. Тумбинская Л.В. Особенности биоценоза влагалища у женщин с нормальным и промежуточным типом мазка по результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / Л.В. Тумбинская, Е.С. Ворошилина, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 66–71.
10. Nicol M.P. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis* / M.P. Nicol, R.J. Wilkinson // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2008. — V. 102, № 10. — P. 955–965.
11. Mailik A.N. Effects of genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* strains on the presentation of disease / A.N. Mailik, P. Godfrey-Faussett // Lancet Infect. Dis. — 2005. — Vol. 5, № 3. — P. 174–183.
12. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Lineage Strain Infection and Extrathoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates / Y. Kong, M.D. Cave, L. Zhang [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45, № 2. — P. 409–414.

Метод анкетування при оцінюванні стану сексуального здоров'я жінок менопаузального віку

С.М. Мельников

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

При проведенні комплексного гінекологічного, сексологічного і соматичного обстеження 350 жінок у менопаузальному віці (від 43 до 69 років) встановлено залежність особливостей стану сексуального здоров'я від віку, тривалості менопаузи, наявності порушень гінекологічного та соматичного статусу. Сексуальні дисфункції встановлено у 72,6% обстежених, а їх наявність безпосередньо впливала на якість життя.

Ключові слова: менопауза, сексуальні дисфункції.

У сучасній демографічній ситуації в Україні збільшується відносне число жінок старших вікових груп, що призводить до підвищеної уваги до стану їхнього здоров'я і способу життя.

За останні десятиліття визначається зміна демографічної ситуації у світі у бік збільшення числа жінок в популяції старшої вікової групи (кількість жінок віком старше 60 років збільшилася на 15%, кожна друга жінка – старше 45 років, 70% – перевищують рубіж менопаузи і 55% – досягають віку 75 років), тому питанням, що пов'язані зі збереженням якості життя жінок даної вікової категорії, заслуговують на особливу увагу [1].

Для жінки менопауза, яка починається в 50-річному віці, вважається маркером старіння [2]. Водночас, менопауза, не будучи захворюванням, супроводжується певними функціональними змінами в організмі. На тлі дефіциту статевих гормонів, переважно естрогенів, у кожної другої пацієнтки виникають клімактеричні порушення у вигляді вазомоторних, емоційно-психічних, різних урогенітальних розладів (УГР) та обмінних порушень [3].

УГР – це симптомокомплекс вторинних ускладнень, що пов'язані з розвитком атрофічних і дистрофічних процесів в естрогензалежних тканинах і структурах нижньої третини сечостатевого тракту (сечовому міхурі, сечівнику, піхві), а також у зв'язках малого таза і м'язах тазового дна. Як правило, УГР виникають через 2 роки та більше після виникнення менопаузи. Якщо в перименопаузальному віці УГР зустрічаються у 10% жінок, то у віковій групі 55–60 років – у 50%, а після 75 років майже у всіх, і даний стан негативно впливає на активність та загальний комфорт [4].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне гінекологічне, сексологічне обстеження 350 жінок віком від 43 до 69 років з тривалістю менопаузи понад 2 роки.

При обстеженні використано розроблену нами та адаптовану до вікових характеристик анкету з урахуванням особливостей урогенітальних розладів в період постменопаузи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених складав $54,3 \pm 0,22$ року, при цьому переважали жінки 50–59 років – 173 (48,9%) (мал. 1).

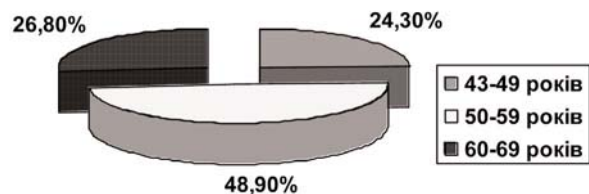
Під час аналізу соціального статусу визначено, що більшість пацієнток були соціально активними і продовжували працювати у пенсійному віці (мал. 2).

Серед обстежених 155 (44,3%) жінок були службовцями, 72 (20,6%) – робочі, 37 (10,6%) – мешканці сіл, 86 (24,5%) – пенсіонерки.

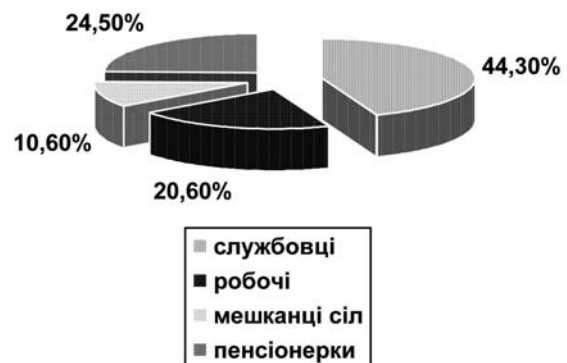
Нами були визначені серед обстежених такі менопаузальні характеристики: вік початку менопаузи – $49,1 \pm 1,22$ року, тривалість менопаузи $5,7 \pm 0,18$ року. Згідно з анамнестичними даними початок статевого життя серед пацієнток даної вікової категорії склав $19,8 \pm 0,046$ року, при цьому кількість статевих партнерів становила $2,5 \pm 0,037$.

Аналіз проведеного обстеження свідчить, що лібідо, частота статевих стосунків, загальна оцінка їх значущості з віком мали певні особливості. Так, серед даної вікової категорії статеві стосунки підтримували 299 (85,4%) пацієнток, із них 172 (49,1%) залишалися сексуально активними, 127 (36,3%) – відзначали нерегулярні статеві стосунки, а 51 (14,6%) обстежена не мала статевих стосунків (мал. 3).

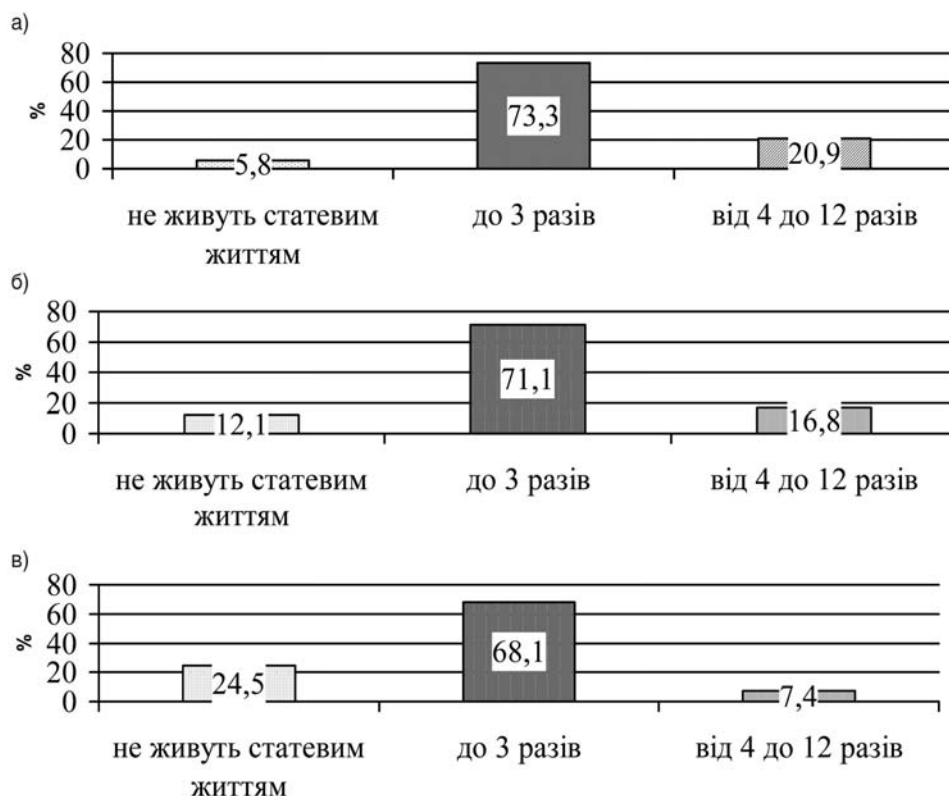
Як свідчать дані мал. 3, частота статевих стосунків серед обстежених менопаузального віку з віком вірогідно зменшувалась, при цьому збільшувалась кількість пацієнток, які не живуть статевим життям.



Мал. 1. Вікові групи обстежених жінок, n=350



Мал. 2. Соціальний статус обстежених жінок, n=350



Мал. 3. Частота статевих стосунків на місяць серед жінок різних вікових груп у менопаузі (n=350)

а) група жінок віком від 43 до 49 років (n=86)

б) група жінок віком від 50 до 59 років (n=173)

в) група жінок віком від 60 до 69 років (n=94)

Так, серед жінок віком від 43 до 49 років в 20,9% (18) випадків частота статевих стосунків була від 4 до 12 разів на місяць та 5,8% (5) жінок не жили статевим життям, у жінок віком 50–59 років ці показники становили 16,8% (29) і 12,1% (21), а у віковій групі 60–69 років – 7,4% (7) та 24,5% (23) відповідно.

При цьому слід зазначити, що середня частота сексуальних стосунків на місяць серед усіх обстежених жінок становила $4,8 \pm 0,29$ разу. Достовірної різниці цього показника між віковими групами встановлено не було. Так, жінки 43–49 років мали $5,0 \pm 0,29$ стосунків на місяць, 50–59 років – $4,85 \pm 0,29$, 60–69 років – $4,7 \pm 0,29$ ($p > 0,05$).

Наявність соматичних захворювань спостерігалась у 69,4% обстежених даної вікової групи, що, безумовно, впливало на якість життя пацієнток, в тому числі на сексуальне здоров'я.

При оцінюванні гінекологічного здоров'я у обстежених пацієнток переважали ознаки клімактеричних розладів. Беручи до уваги той факт, що однією із умов включення пацієнток до групи обстеження була наявність тривалості менопаузи 2 роки і більше, серед обстежених ранні симптоми клімаксу (типовий клімактеричний синдром) – вазомоторні і емоційно-вегетативні порушення спостерігалися у легкій формі у 11 (3,1%) пацієнток серед жінок 43–49 років. Однак середньочасові (урогенітальні порушення та порушення стану шкіри та її придатків) і пізні обмінні клімактеричні порушення (серцево-судинні, постменопаузальний остеопороз тощо) спостерігалися в тій чи іншій формі у більшості обстежених. Так, уро-

генітальні розлади були виявлені у 52,3% жінок, серцево-судинні захворювання – у 59,4%.

При ретельному вивченні анамнезу встановлено, що частота УГР серед обстежених жінок із регулярними статевими стосунками була нижчою. Так, серед жінок, які не жили статевим життям (51 обстежена), вони були встановлені у 38 (74,5%), серед тих, які мали нерегулярні статеві стосунки (127 обстежених), – у 74 (58,3%) та серед сексуально активних жінок (172 обстежені) – у 71 (41,3%) ($p < 0,05$).

Результати проведених нами досліджень свідчать, що серед пацієнток менопаузального віку сексуальні дисфункції мали різний ступінь вираженості та поєднання і спостерігалися у 72,6% жінок. При цьому вони мали певний спектр: порушення lubricації спостерігалося у 61,4% (215) жінок, бажання – у 48,6% (170), збудження – у 46,9% (164), первинна аноргазмія – у 10,6% (37), вторинна – у 17,7% (62), диспареунія – у 49,1% (172).

ВИСНОВКИ

Таким чином, частота сексуальних дисфункцій у жінок менопаузального віку залежала від віку пацієнток, тривалості менопаузи, наявності порушень гінекологічного та соматичного здоров'я і спостерігалися у 72,6% жінок.

За даними анкетування показники статеві активності мали певні особливості у жінок елегантного віку і залежали від вікових особливостей, соматичних ускладнень та стану партнера.

При цьому, значна частина пацієнток – 163 (46,6%) відзначали, що якість сексуальних стосунків їх не задовольняла і вони вважали за потрібне отримати необхідні поради щодо до цього.

Серед пацієнток з тривалістю менопаузи понад 2 роки 14,6% обстежених не мали статевих стосунків, 36,3% – відзначали нерегулярні статеві стосунки та 49,1% залишалися сексуально активними.

При цьому, у 49,1% сексуально активних жінок менопаузального віку частота уrogenітальних розладів спостерігалася порівняно рідше (41,3%), ніж серед обстежених, які не підтримували статеві стосунки (74,5%) ($p < 0,05$).

Відзначено, що 61,7% жінок з тривалістю менопаузи до та 24,3% понад 10 років вважали сексуальну активність вагомим складовою якості життя.

Метод анкетирования при оценке состояния сексуального здоровья женщин менопаузального возраста

С.М. Мельников

При проведении комплексного гинекологического, сексологического и соматического обследования 350 женщин в менопаузальном возрасте (от 43 до 69 лет) установлена зависимость частоты сексуальных дисфункций (72,6% пациенток) от возраста, длительности менопаузы, наличия гинекологических и соматических заболеваний.

Ключевые слова: менопауза, сексуальные дисфункции.

Questionnaire Survey at Sexual Health Assessment Questionnaire of Menopausal Women

S.M. Melnikov

At the complex gynaecological, sexological and somatic examination of 350 menopausal women (from 43 till 69) sexual dysfunction cases depending on the age, menopause duration, gynaecological and somatic illnesses (72,6% patients) have been specified.

Key words: menopause, sexual dysfunctions.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pessina M.A. Differential regulation of the expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors by sex steroid hormones in the vagina: Immunohistochemical studies / M.A. Pessina, R.F. Jr. Hoyt, I. Goldstein, A.M. Traish // J Sex Med. – 2006. – № 3. – P. 804–14.
2. Nappi R. Clinical biologic pathophysiology of women's sexual dysfunction / R. Nappi, A. Salonia, A. Traish // J Sex Med. – 2008. – Vol. 2. – P. 4–25.
3. May K. Sexual function after 60. J Br Menopause Soc 2002; 8: 112–14.
4. Milsom I. Symptoms, diagnosis and treatment of vaginal atrophy / K. May, A. Riley // Br Menopause Soc. – 2002. – N. 8. – P. 115–6.
5. Менопаузальный синдром : клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия / Под ред. акад. В.И. Кулакова, членкор. Е.В. Вихляевой. – М. : [б.и.], 1996. – 87 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СТРЕСС ВЫЗЫВАЕТ НЕЗАМЕТНЫЕ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ ТЕХНИКИ ИЗМЕНЕНИЯ ДНК

Прежде исследователи полагали, что стресс точно отражается на состоянии нашего здоровья, причем, конечно, негативно. А вот не так давно ученые выяснили, что стрессовые ситуации не просто угнетают человека, но и трансформируют генетический код, наследуемый потомками.

Сейчас еще неизвестно, как именно стресс воздействует на геном, но уже определено, что это не связано с изученным механизмом мутации в последовательностях хромо-

сом. В научной среде активно дискутировались вопросы, касающиеся возможности передачи генетической информации без нарушений цепочки хромосом. В последнее время было доказано, что такой процесс на самом деле возможен.

Как известно, ДНК состоит из белков, но одни и те же протеины могут иметь разный химический состав, формирующийся под действием определенных внешних причин - например,

стресса. Возникшие изменения способны передаваться по наследству, причем трансформации в структуре ДНК невозможно зарегистрировать на существующем сейчас оборудовании. Впрочем, уже сегодня ведутся разработки препаратов, которые могут упорядочить строение белков, то есть улучшить состояние ДНК, отвечающей за наследование информации.

Источник: <http://dr20.ru>

Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин вне беременности (результаты многоцентрового исследования)

Е.В. Уварова, А.С. Анкирская, Ю.П. Григоренко, З.Х. Кумыкова

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

Акушерство и гинекология, 2010, № 1. Печатается с сокращениями

Представлены результаты многоцентрового исследования по лечению бактериального вагиноза (БВ) у женщин репродуктивного возраста вне беременности. Оценка клинической и микробиологической эффективности диагностики и лечения БВ выполнена по единой методике у 2505 пациенток в 14 городах России. Установлена высокая эффективность (клиническая – 87,3%, бактериологическая – 97,4%) комбинированного лечения БВ трихополом внутрь в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней и кремом клиндамицин для внутривлагалищного введения с 1-го по 3-й день приема трихопола при незначительной (у 4,1% пациенток) выраженности побочных реакций. Кандидозный вагинит как осложнение лечения выявлен у 0,8–1,2% женщин. Данная схема лечения БВ рекомендована для использования в клинической практике.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, метронидазол, клиндамицин.

Бактериальный вагиноз (БВ) наблюдается у 19,2% женщин репродуктивного возраста, у 86,6% женщин с патологическими белями, у 24% женщин, считающих себя здоровыми, и у 30–70% больных в группах различной степени риска [5, 6, 8].

Установлена тесная патогенетическая связь БВ с преждевременным прерыванием беременности, осложненным течением родов, внутриутробным инфицированием и интранатальной гипоксией плода, респираторным дистресс-синдромом у новорожденного, развитием гнойно-воспалительных заболеваний матки и придатков, послеоперационных, послеабортных и послеродовых воспалительных осложнений [1, 4, 9, 15]. БВ может способствовать активации вирусных инфекций и увеличивает риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем [2, 13]. Имеются данные о связи БВ с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии в связи с повышенной продукцией нитрозаминов – кофакторов канцерогенеза, а также взаимодействием БВ-ассоциированных бактерий с определенными серотипами вируса папилломы человека [11, 13]. В настоящее время остается все меньше сторонников, которые считают, что БВ при бессимптомном течении не нуждается в лечении.

Как показала практика двух последних десятилетий, этиотропное лечение БВ остается сложной задачей, рецидивы заболевания составляют 40–65%, значительные сложности возникают при лечении беременных [1, 5]. Нередко отмечается токсическое действие препаратов и развиваются осложнения типа вагинитов, что заставляет искать более адекватные формы применения антимикробных препаратов [3, 7].

Для лечения БВ применяют препараты с антианаэробной активностью (препараты выбора – метронидазол и клиндамицин). При монотерапии метронидазолом эффективность лечения БВ высока (до 95%), однако частота рецидивов достигает 40–65% [10, 12, 14]. У 25% больных наблюдаются побочные реакции со стороны пищеварительного тракта, сыпь на коже, а у 20% женщин развивается кандидозный вульвовагинит [10, 11, 14].

Наиболее часто используемым лекарственным средством, содержащим метронидазол, является трихопол («Польфарма»), выпускаемый в разных лекарственных формах: таблетки для приема внутрь, вагинальные таблетки, инъекционные формы [7].

Существует несколько стандартных схем применения трихопола и крема клиндамицин. «Золотым стандартом» лечения БВ считается применение трихопола в таблетках для приема внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Имеются сообщения о том, что для достижения положительного эффекта лечения необходимо использовать препарат в течение 10 и более дней. В последние годы хорошо зарекомендовало себя лечение БВ трихополом в форме таблеток (внутрь, 250 мг 2 раза в сутки) с одновременным введением влагалищных таблеток трихопола (500 мг 1 раз в сутки) в течение 5 или 7 дней. Имеются убедительные данные о высокой эффективности внутривлагалищного применения крема клиндамицин при введении по 1 дозе в течение 3–7 дней [3, 14].

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность применения трихопола (250 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней при одновременном введении во влагалище крема клиндамицин в первые 3 дня приема трихопола у девочек в возрасте от 8 до 18 лет [10]. Полученные результаты явились основанием для организации и проведения многоцентрового исследования для определения эффективности комбинированного лечения БВ у взрослых небеременных женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения исследования была разработана Карта наблюдения, в которой были приведены критерии включения в исследование, общие сведения о пациентке, жалобы и клинические симптомы, данные анамнеза, критерии диагностики БВ, схема лечения и показатели его клинической и микробиологической эффективности через 1 и 3 нед после окончания курса лечения. В исследовании принимали участие 125 врачей женских консультаций из 14 городов России (Воронеж, Домодедово, Долгопрудный, Иркутск, Казань, Кемерово, Краснодар, Москва, Омск, Пермь, Санкт-Петербург, Самара, Уфа, Юбилейный). Координатором исследования являлось ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий».

Критериями включения пациенток в исследование явились исходное клинико-лабораторное подтверждение БВ, возраст от 16 до 45 лет, информированное согласие на участие в исследовании, соблюдение назначений врача.

Критериями исключения были беременность и грудное вскармливание, повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов препарата, сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), урогенитальный кандидоз, наличие психических заболеваний, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки.

Диагностику БВ проводили на основании микроскопии влагалищных мазков, окрашенных по Граму. Микроскопи-

ческую картину вагинального отделяемого оценивали по содержанию эпителиальных клеток, соответствующих поверхностному, промежуточному и более глубокому слоям слизистой оболочки влагалища, наличию «ключевых» клеток, выраженности лейкоцитарной реакции, уровню общей микробной обсемененности (массивная, большая, умеренная, низкая), а также по видовому составу микрофлоры (дифференциация микроорганизмов по их морфологическим и тинкториальным свойствам, определение соотношения бактериальных морфотипов).

Учитывали совокупность признаков, позволяющих определить состояние микроценоза влагалища как нозологическую форму БВ: массивное или большое общее содержание микрофлоры, наличие «ключевых» эпителиальных клеток, преобладание среди микрофлоры морфотипов *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий (*Bacteroides-Prevotella*, *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Leptotrixia*) при отсутствии или очень низком титре морфотипов *Lactobacillus* spp.

Из каждого города проводили экспертную оценку результатов 10% данных микробиологических исследований на достоверность бактериоскопической диагностики БВ в лаборатории микробиологии ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий».

Схема лечения БВ включала назначение трихопола (внутри 250 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней и введение во влагалище крема клиндамицин (100 мг 1 раз в сутки) в первые 3 дня приема трихопола. Противогрибковые средства и пробиотики в процессе и после лечения не применяли. Безопасность препаратов оценивали на основе регистрации побочных эффектов.

Анализу были подвергнуты 5377 карт, из которых лишь 2505 полностью отвечали критериям качества сбора и оформления результатов исследования и были включены в анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин составлял от 16 до 45 лет (в среднем $30,2 \pm 14,3$ года). БВ впервые был диагностирован у 1941 (77,5%) пациентки, рецидивирующая форма заболевания с чередованием обострений и клинических ремиссий имела у 564 (22,5%). На момент обследования сексуально активными были 2330 (93%) женщины, половые контакты в прошлом имели 150 (6%) и не имели опыта половых контактов – 25 (1%) пациенток. Регулярные менструации были у 2280 (91%) женщин, нарушения ритма менструаций отмечали 225 (9%).

Из перенесенных гинекологических заболеваний хронический аднексит отмечен у 148 (5,9%), миома матки – у 95 (3,8%), дисфункция яичников – у 65 (2,6%), аденомиоз – у 45 (1,8%), папилломавирусная инфекция – у 45 (1,8%), бесплодие – у 25 (1%), длительное применение ВМС – у 20 (0,8%), остроконечные кондиломы вульвы – у 19 (0,8%), поликистозные яичники – у 18 (0,7%), кисты яичников – у 18 (0,7%), хронический эндометрит – у 18 (0,7%), наружный генитальный эндометриоз – у 10 (0,4%), гиперплазия и полип эндометрия – у 8 (0,3%), миома матки в сочетании с аденомиозом – у 5 (0,2%), привычное невынашивание беременности – у 3 (0,1%), гистерэктомия в анамнезе – у 1 (0,04%) женщины. Вместе с тем, у 721 (28,8%) выявлена цервикальная эктопия, у 386 (15,4%) – цервицит, у 78 (3,1%) – ретенционные кисты шейки матки, у 20 (0,8%) – рубцовая деформация шейки матки, у 15 (0,6%) – лейкоплакия шейки матки, у 13 (0,5%) – полипы канала шейки матки и у 6 (0,25%) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Клиническая картина БВ характеризовалась гиперемией вульвы у 431 (17,2%) пациентки и ее отечностью у 40 (1,6%) женщин, гиперемией слизистой оболочки влагалища – у 1313 (52,4%), обильными желтовато-белыми выделениями из половых путей у 2009 (80,2%), в том числе с резким неприятным запахом у 1468 (58,6%) и пенистого характера у 321 (12,8%) пациенток. У 15 (0,6%) женщин на момент обследования отмечены кровянистые выделения (дни менструации). Выделения из влагалища чаще были обильными – у 1591 (63,5%), реже умеренными – у 821 (32,8%) пациентки. У 93 (3,7%) больных выделения были скудными.

При микроскопии мазков, окрашенных по Граму, «ключевые» клетки как патогномоничный признак БВ, были выявлены у 93,1% женщин. В случаях отсутствия «ключевых» клеток в мазках имели место характерные изменения качественного состава микрофлоры: отсутствие морфотипов лактобацилл, замена их на ассоциации *Gardnerella vaginalis* и строго анаэробных бактерий. У 1505 (60,1%) больных в грам-мазках отмечалась нехарактерная для классического БВ выраженная лейкоцитарная реакция. Поэтому с учетом результатов микроскопии влагалищных мазков на основании выраженности лейкоцитарной реакции были выделены 3 клинические группы. В 1-ю группу включены 1024 (40,9%) женщины с БВ, в мазках которых число лейкоцитов не превышало 10 в поле зрения, во 2-ю группу – 1175 (46,9%) женщин, в мазках которых обнаружено от 11 до 50 лейкоцитов в поле зрения, и в 3-ю группу – 306 (12,2%) женщин с выраженной лейкоцитарной реакцией (более 50 лейкоцитов, часто покрывающих все поле зрения). В соответствии с международными критериями в 1-й группе женщин диагностирован классический вариант БВ, однако доля их составила менее половины от числа включенных в исследование. В то же время можно полагать, что выраженная лейкоцитарная реакция у женщин 2-й и 3-й групп была связана с сочетанной патологией влагалища и/или шейки матки на фоне БВ, в частности, с этиологической ролью факультативно анаэробных условно-патогенных бактерий, таких, как колиформные энтеробактерии, группа неферментирующих бактерий, стрепто-, стафило- и энтерококки. Патогенные потенции этих условно патогенных микроорганизмов значительно выше, чем облигатных анаэробов, и их этиологическая роль может проявляться при значительно меньшем содержании их в очаге инфекции, которое не выявляется при микроскопии, и для обнаружения которого необходимо культуральное исследование. Отсутствие в нашем исследовании других методов диагностики оппортунистических инфекций ограничивало наши возможности в определении значения влагалищных инфекций в современных условиях.

Мы могли только констатировать, что более чем в 50% случаев инфекции влагалища носят смешанный характер. Поэтому микроскопия вагинального мазка не может быть единственным методом для выявления всего спектра этиологических факторов. Нельзя также исключить роль грибов и вирусов, вызвавших сочетанные с БВ вагиниты и/или цервициты, а также не диагностированных ИППП. В некоторой степени это подтверждают результаты экспертной оценки выборочных мазков: при 100% подтверждении диагноза БВ ошибки в диагностике составили 2%, так как в этих случаях оставались невыявленными грибы и трихомонады.

Эффективность этиотропного лечения оценивали на основании данных клинического и микробиологического исследований в соответствии с Европейским руководством по клинической оценке противомикробных лекарственных средств.

В процессе лечения все без исключения врачи отметили положительную динамику количества выделений из поло-

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

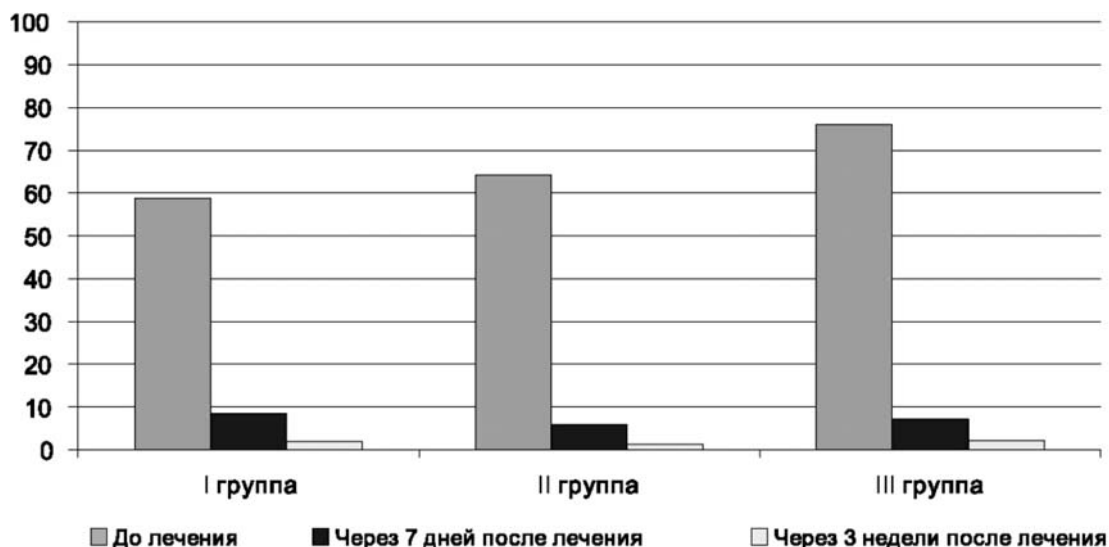


Рис. 1. Распределение женщин с патологическими выделениями из влагалища до и после комбинированного лечения

вых путей у женщин. Спустя 7 дней после окончания лечения у 2039 (81,4%) женщин выделения стали умеренными, а у 288 (11,5%) – скудными. Лишь у 178 (7,1%) женщин сохранились обильные выделения, в их числе у 25 (1%) с неприятным запахом. Через 3 нед после окончания лечения у 2302 (91,9%) женщин обнаружены слизистые и у 203 (8,1%) – желтовато-белые выделения. У 1849 (73,8%) женщин выделения были умеренными, у 616 (24,6%) – скудными, тогда как обильные выделения из половых путей были отмечены лишь у 40 (1,6%) женщин, в том числе у 8 (0,3%) – сопровождались неприятным запахом (рис. 1).

Таким образом, во всех 3 группах отмечалась сопоставимая положительная динамика, выражающаяся в снижении частоты выявления патологических выделений, несмотря на различную степень выраженности лейкоцитарной реакции во влагалищных мазках.

Динамика лейкоцитарной реакции влагалищного отделяемого после проведенного лечения представлена в табл. 1. В 1-й группе через 7 дней и 3 нед после окончания терапии уровень лейкоцитов в мазках у большинства был в пределах нормы, тогда как во 2-й и 3-й группах отмечено значимое увеличение числа женщин с нормальной лейкоцитарной ре-

акцией. До 10 лейкоцитов в поле зрения через 7 дней после окончания лечения имели 67% пациенток 2-й группы и 34% – 3-й группы, спустя 3 нед – 87 и 66% соответственно. Выявленная тенденция позволяет предположить, что в течение 3 нед после проведенного комбинированного лечения в биоценозе влагалища продолжается процесс саногенеза.

Оценку микробиологической эффективности лечения проводили параллельно объективному клиническому обследованию на 7-е сутки и через 3 нед после окончания курса комбинированного лечения. Критерием служила нормализация показателей, характерных для физиологического состояния микроценоза влагалища: умеренное общее количество микрофлоры, исчезновение «ключевых» клеток, отсутствие морфотипов *Gardnerella* и строгих анаэробов и абсолютное доминирование морфотипов *Lactobacillus*. Полученные результаты представлены в табл. 2: бактериологическая эффективность лечения БВ была высокой во всех группах женщин, составив в среднем 92,6% через 1 нед и 97,4% через 3 нед после окончания курса терапии. Частота развития кандидозного вагинита, равная 0,8–1,2%, была значительно ниже показателей, характерных для стандартного применения трихопола 7-дневными курсами или клин-

Таблица 1
Динамика содержания лейкоцитов в отделяемом влагалища у пациенток до и после комбинированного лечения (%)

Содержание лейкоцитов	1-я группа (n=1024)	2-я группа (n=1175)	3-я группа (n=306)
До начала лечения			
До 10	100	0	0
11-50	0	100	0
> 50	0	0	100
Через 7 дней после окончания лечения			
До 10	92	67	34
11-50	8	33	66
> 50	0	0	0
Через 3 нед после окончания лечения			
До 10	93	87	77
11-50	7	13	23
> 50	0	0	0

дамицина (до 15% и более в группах женщин различной степени риска) [2, 5, 14].

Обращает на себя внимание, что клиническая эффективность лечения была несколько ниже бактериологической эффективности, что скорее всего обусловлено сохранением субъективного ощущения обильных влагалищных выделений у 26,2% женщин спустя 7 дней и у 12,7% – через 3 нед после окончания приема трихопола по предложенной схеме.

Отсутствие статистически значимых различий в показателях эффективности лечения в 3 группах женщин, по-видимому, может свидетельствовать о ведущей роли БВ в сочетанной патологии, а также о чувствительности к использованным препаратам и других этиологически не выявленных нами патогенов. Подтверждением этому может служить уменьшение выраженности лейкоцитарной реакции в отделяемом влагалища у пациенток 2-й и 3-й групп (табл. 1). Однако установленная нами большая доля сочетанной инфекционной патологии влагалища и/или шейки матки, сопровождающей БВ у женщин в современных условиях (58,9%), заставляет обратить внимание на возможную связь этого факта с частотой рецидивов как БВ, так и других оппортунистических инфекций влагалища. Для выяснения причин рецидивов необходимы более углубленные микробиологические исследования с включением широкого спектра культуральных бактериологических и молекулярно-биологических методов исследований.

На фоне проводимой терапии отличную и хорошую переносимость лечения отметили 2402 (95,9%) больных. У 103 (4,1%) пациенток развились различные побочные реакции, в основном со стороны пищеварительного тракта. Из них наиболее часто отмечали тошноту 43 (1,7%) женщины, горечь и металлический привкус во рту – 12 (0,5%), сухость во рту – 8 (0,3%), боль в эпигастриальной области – 6 (0,2%), изжогу – 4 (0,16%), однократную рвоту – 2 (0,08%) женщины. Возможно, низкая частота побочных реакций со стороны пищеварительного тракта объясняется сокращением продолжительности лечения и уменьшением в 2 раза дозы трихопола в пероральной форме за счет комбинации его с клиндамицином для внутривлагалищного введения. У 16 (0,6%) пациенток во время лечения возникли зуд и жжение в области наружных половых органов. Побочные реакции со стороны ЦНС, а именно головная боль, головокружение, слабость и сонливость развились у 12 (0,5%) пациенток. Однако выраженность побочных эффектов была незначительной и ни в одном случае не привела к отказу от лечения.

Таким образом, проведенное многоцентровое исследование по комбинированному применению трихопола в дозе 250 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней и крема клиндамицин для внутривлагалищного введения с 1-го по 3-й день приема трихопола показало высокую эффективность (92,6% – 97,4%) и хорошую переносимость предложенной схемы при лечении БВ, что позволяет рекомендовать ее для использования в клинической практике у женщин вне беременности.

Efficiency of therapies for bacterial vaginosis in nonpregnant women (results of a multicenter study)

YE.V. Uvarova, A.S. Ankirskaya, YU.P. Grigorenko, Z.KH. Kumykova

The authors give the results of a multicenter study of the treatment of bacterial vaginosis (BV) in nonpregnant women of reproductive age. They have evaluated the clinical and microbiological efficiency of the diagnosis and treatment of BV in 2505 patients from 14 cities and towns of Russia, by using the unified procedure. The combined treatment for BV with oral trichopol in a dose of 250 mg twice daily for 5 days and intravaginal clindamycin cream on days 1 to 3 of trichopol use have been found to be highly effective (clinical and bacteriological effectiveness being 87,3 and 97,4%), by causing adverse reactions in a few cases (4,1%). Candida vaginitis as a treatment complication was detected in 0,8–1/2% of the women. This treatment regimen for BV is recommended for clinical practice.

Key words: bacterial vaginosis, metronidazole, clindamycin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азарова О.Ю. Терапия бактериального вагиноза вне и во время беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
2. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акуш. и гин. – 2005. – № 3. – С. 10–13.
3. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз // Гинекология, 2001. – Т. 2, № 3. – С. 52–54.
4. Бактериальный вагиноз: Пособие для врачей/ Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М. и др. – М., 2002.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб., 2001.
6. Кравченко М.Е. // Сборник науч. трудов IV Всероссийской конф. по детской и подростковой гинекологии: „Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии”. – М., 2000. – С. 62.
7. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т. 10, № 18. – С. 795–797.
8. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 62–65.
9. Тютюник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). – С. 20–24.
10. Уварова Е.В., Киселева И.А., Плиева З.А. Комбинированная терапия бактериального вагиноза в практике гинекологии детского и юношеского возраста // Акуш. и гин. – 2008. – № 6. – С. 67–69.
11. Hay F. Bacterial vaginosis. Medicine, 2005. – Vol. 33, № 10. – P. 58–61.
12. Nyirjesy P., Mcintosh M.J., Gattermeir D.J. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal lactobacilli in patients with bacterial vaginosis // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, № 5. – P. 1277–1282.
13. Peipert J.F., Montagno F.B., Sung C.J. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 1997. – Vol. 177, № 5. – P. 1184–1187.
14. Sobel J.D., Ferris D., Schwabke J., Nyirjesy P. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, № 5. – P. 1283–1289.
15. Subtil D., Denoit V., Goueff F.L. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case control study // Europ. J. of Obstetr., Gynec. and Reprod. Biology. – 2002. – Vol. 101, № 1. – P. 41–46.

Клініко-епідеміологічне дослідження поширеності гестаційного цукрового діабету і його факторів ризику серед вагітних

Є.О. Бичкова, Л.Є. Туманова, О.В. Ісламова, Т.В. Дзюбанчук

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

Проаналізовано наявність факторів ризику гестаційного цукрового діабету (ГЦД) у загальній популяції вагітних. Отримані дані співставні з результатами обстеження жінок на наявність ГЦД. Установлено, що проведення скринінгу за факторами ризику є необґрунтованим, оскільки поширеність факторів ризику у загальній популяції жінок і серед хворих на ГЦД статистично не відрізняється.

Ключові слова: гестаційний цукровий діабет, фактори ризику, скринінг.

Незважаючи на значні успіхи акушерської, ендокринологічної та неонатологічної допомоги, перинатальна захворюваність і смертність у разі цукрового діабету (ЦД) у вагітних досі залишається втричі більшою порівняно із недіабетичними вагітностями. Великі сподівання покладають на впровадження Сент-Вінсентської декларації щодо досягнення показників перинатальної захворюваності та смертності у жінок з ЦД рівня загальної популяції [14].

Маніфестний ЦД під час вагітності супроводжується значно вищим ризиком розвитку несприятливих перинатальних наслідків. Поряд із цим доведено, що менш виражені порушення вуглеводного метаболізму також суттєво впливають негативно на плід. Останніми багатоцентровими рандомізованими дослідженнями встановлено міцний прямий зв'язок між рівнем материнської глікемії, що менш виражена, ніж при ЦД, та підвищеним рівнем С-пептиду пуповинної крові [6], що є причиною розвитку у новонародженого таких ускладнень, як гіпоглікемія, макросомія, гіпокальціємія, поліцитемія, гіпербілірубінемія, тромбоцитопенія, респіраторний дистрес-синдром, гіпертрофія міжшлункової перетинки [16].

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) визначається як будь-яке порушення толерантності до вуглеводів, що виникло або було вперше виявлене під час вагітності. Нозологія включає різноманітні стани незалежно від того, чи потребує жінка інсуліну, або ж лікування полягає лише в дієтотерапії, та чи минає цей стан після пологів. Не виключена також імовірність виявлення маніфестного ЦД, що не був діагностований своєчасно. Близько 3% вагітностей, напевно, ускладнюються ГЦД, проте, показник, за різними дослідженнями варіює від 1 до 14% залежно від популяції, що вивчається, та діагностичних тестів, що використовуються [2, 9, 11].

Протягом багатьох років обговорюються оптимальні стратегії скринінгу та діагностики ГЦД [3, 7, 12, 15]. Історично першим є скринінг, який базується на урахуванні високого ризику розвитку ГЦД, коли пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) проводять лише жінкам з обтяженим акушерським анамнезом, ожирінням, поганою спадковістю щодо ЦД. Такий скринінговий підхід залишається популярним завдяки своїй економічності та простоті, однак він дозволяє діагностувати тільки приблизно 50% всіх випадків ГЦД.

II та III Міжнародні робочі конференції з ГД та Американська діабетична асоціація (АДА) рекомендували проводити усім вагітним скринінговий тест для визначення толе-

рантності до глюкози [5, 8]. Однак універсальне скринінгове тестування було підтримано не всіма країнами. IV Міжнародна робоча конференція з ГЦД [10] прийняла більш гнучку стратегію відносно скринінгу ГЦД, яка полягала в тому, що із тестування були виключені жінки з *ризиком розвитку ГЦД нижче середнього*. Так, в США були виключені із проведення тесту з навантаженням жінки, у яких:

- етнічна приналежність характеризується низькою частотою ГЦД,
- спадковість щодо діабету не обтяжена,
- маса тіла до вагітності була нормальною,
- порушень толерантності до вуглеводів не спостерігалось,
- вік менше 25 років,
- акушерський анамнез не обтяжений.

До групи високого ризику розвитку ГЦД АДА відносить жінок з ожирінням, обтяженим щодо діабету сімейним анамнезом, ГЦД при попередній вагітності, порушеннями толерантності до вуглеводів, глюкозурією. Таким жінкам тест з навантаженням рекомендується проводити при першому відвідуванні, а при негативному тесті повторювати в 24–28 тиж вагітності. Решту жінок відносять до групи середнього ризику розвитку ГЦД. Їм тест з навантаженням проводять у 24–28 тиж вагітності. Такий підхід визначають як «скринінг, що базується на розподіленні за ризиком».

У нашій країні прийнято двокрокову систему діагностики ГЦД з обов'язковим скринінговим тестуванням усіх вагітних [1]. Перший крок – скринінговий тест з 50 г глюкози в терміні 24–28 тиж вагітності або при першому зверненні жінки до жіночої консультації, якщо у неї є хоча б один з наведених нижче факторів ризику: ЦД у родичів першого ступеня; ГЦД під час попередньої вагітності; ожиріння; багатоводдя; обтяжений акушерський анамнез (крупний плід, мертвонародження, вроджені вади розвитку у плода); двічі та більше разів встановлена глюкозурія; гіперглікемія натще ($< 5,83$ ммоль/л). Другий крок – проведення тригодинного перорального глюкозотолерантного тесту (ПТТГ) із 100 г глюкози у тих випадках, коли скринінг-тест виявився позитивним ($< 7,8$ ммоль/л). Для встановлення діагнозу необхідна наявність 2 або більше з 4 показників глікемії. У випадку відхилення від норми одного показника тест слід повторити через 2 тиж.

Останні дослідження свідчать також про доцільність однокрокової діагностичної скринінгової процедури [4, 13]. У цьому випадку проводять більш короткий 75-грамовий дво-годинний тест із взяттям 2 зразків крові – натще і через 2 год після навантаження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За даними амбулаторних карт спостереження вагітних було проаналізовано наявність факторів ризику ГЦД у загальній популяції вагітних. Аналіз медичної документації проводили з метою виявлення наступних факторів ризику ГЦД, що регламентовані наказом МОЗ України №582: ЦД у родичів першого ступеня; ГЦД під час попередньої

вагітності; ожиріння; багатоводдя; обтяжений акушерський анамнез (крупний плід, мертвонародження, вроджені вади розвитку у плода); двічі та більше разів встановлена глюкозурія; гіперглікемія натще $\geq 5,83$ ммоль/л. Крім того, додатково для встановлення можливостей використання інших факторів ризику в діагностиці ГЦД були проаналізовані вік жінок, наявність крупного плода під час теперішньої вагітності за результатами УЗД для даного гестаційного терміну та наявність глікемії натще $\geq 5,3$ ммоль/л. Отримані дані були співставлені з результатами обстеження жінок на наявність ГЦД.

Діагностику ГЦД проводили за прийнятою в нашій країні схемою. Скринінговий тест толерантності до глюкози з навантаженням 50 г проводили таким чином: вранці, не обов'язково натще, вагітній давали випити 50 г глюкози, розведеної в 200 мл води. Через 1 год визначали глікемію в плазмі венозної крові. Підтвердження або спростування діагнозу при позитивному результаті скринінгу ($\geq 7,8$ ммоль/л) здійснювалося шляхом проведення тригодинного 100-грамового перорального тесту толерантності до глюкози. Якщо у жінок був наявний хоча б один з зазначених вище чинників ризику таке обстеження проводили негайно при постановці на облік. Тригодинний тест толерантності до глюкози з навантаженням 100 г проводили таким чином: вранці натще у вагітної брали кров для визначення глікемії, потім вагітній давали випити розчин 100 г глюкози у 250–300 мл води з додаванням лимонного соку, далі кров для визначення глікемії брали через 1, 2 та 3 год. Глікемію у цільній капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом. За нормальні згідно з наказом МОЗ України № 582 були прийняті такі показники глікемії: натще $< 5,83$ ммоль/л; через 1 год $< 10,55$ ммоль/л; через 2 год $< 9,16$ ммоль/л; через 3 год $< 8,05$ ммоль/л. Якщо 2 чи більше з 4 показників перевищували норму, встановлювали діагноз ГЦД. Якщо 1 показник був вищий за нормальне значення, пероральний тест повторювали в 30 тиж. Таким чином, всі жінки були розподілені на 3 групи – скринінг-негативні, скринінг-позитивні без ГЦД та хворі на ГЦД (A_1 та A_2 класу).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Були зібрані дані щодо наявності факторів ризику ГЦД у 982 жінок, що перебували на обліку в жіночій консультації поліклініки № 2 Деснянського району м. Києва з 2007 р. до початку 2010 р.

Установлено, що 2,3% всіх жінок, які перебували на обліку, відносились до етнічної групи з високою частотою

ГЦД в популяції (східно-азіатської національності); 7,4% мали близьких родичів з ЦД; 11,1% страждали на ожиріння; у 9,1% вагітних було діагностовано багатоводдя; ще 8,7% жінок мали обтяжений акушерський анамнез; у 1,0% жінок протягом вагітності спостерігалась глюкозурія двічі або більше. Загалом, хоча б один з факторів ризику мали 344 (35,0%) жінки.

У результаті проведення скринінгового тестування серед 982 жінок 156 виявились скринінг-позитивними і їм був проведений другий діагностичний крок – ПТТГ з навантаженням 100 г глюкози. Встановлено, що ГЦД мають 33 жінки. Отже, порівняння факторів ризику проведене серед 33 хворих на ГЦД (І група), 123 скринінг-позитивних жінок без ГЦД (ІІ група) та 826 скринінг-негативних вагітних (ІІІ група). Результати наведено в табл. 1.

Як видно, частота обтяженого щодо ЦД спадкового анамнезу у жінок з ГЦД була вірогідно вищою, ніж у скринінг-позитивних без ГЦД та скринінг-негативних вагітних. В обох групах скринінг-позитивних жінок значно частіше було наявне ожиріння та багатоводдя в порівнянні з жінками, що виявились скринінг-негативними. Крім того, в І та ІІ групах була простежена статистично частіша наявність в анамнезі народження крупних дітей.

Слід звернути увагу, що хоча наведені показники спостерігались у вірогідно більшого відсотка жінок з аномальним скринінговим тестом толерантності до глюкози, вони також були досить поширені і серед здорових вагітних. Таким чином, такі показники, як обтяжений сімейний та акушерський анамнез, ожиріння, багатоводдя не можна вважати достатньо інформативними, щоб забезпечити можливість проведення скринінгу, що базується на розподіленні за ризиком. Разом із цим, такі фактори спостерігаються вірогідно частіше у жінок з порушеною толерантністю до глюкози, ніж серед здорових. Тому вагітні, які мають наведені вище фактори потребують більш ретельного спостереження та, можливо, мають бути обстеженими на ГЦД раніше, ніж жінки, що їх не мають. Але обстеження не може бути обмежено лише жінками, що мають такі фактори, а наявність цих факторів у жодному разі не гарантує наявність ГЦД.

Слід зазначити, що, за даними літератури, наявність ГЦД під час попередньої вагітності є досить вагомим обґрунтуванням очікування розвитку ГЦД під час наступної вагітності. Але нам не вдалося визначити цінність цього фактора у зв'язку з відсутністю системи діагностики ГЦД у нашій країні в минулому і таким чином у жодної жінки під час попередньої вагітності діагнозу ГЦД встановлено не було.

Таблиця 1

Наявність факторів ризику ГЦД в загальній популяції вагітних та серед хворих на ГЦД

Фактор ризику ГЦД	Група дослідження, n (%)		
	I	II	III
Приналежність до етнічної групи з високою частотою ГЦД	1 (3,0)	1 (0,8)	21 (2,5)
ЦД у родичів першого ступеня	4 (12,1) *	8 (6,5)	61 (7,4)
ГЦД за попередньої вагітності	0	0	0
Ожиріння	5 (15,1) *	19 (15,4) *	85 (10,3)
Багатоводдя	5 (15,1) *	23 (18,7) *	62 (7,5)
Обтяжений акушерський анамнез:			
- крупний плід	4 (15,1)	14 (11,4)	66 (8,0)
- мертвонародження	4 (12,1) *	12 (9,7) *	55 (6,7)
- вроджені вади розвитку	1 (3,0) 0	1 (0,8)	6 (0,7)
Глюкозурія (двічі або більше)	1 (3,0)	1 (0,8)	5 (0,6)
			9 (1,1)

Примітка: * – різниця показника по відношенню до ІІІ групи вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Наявність одного або більше факторів ризику розвитку ГЦД серед першо- та повторнонароджуючих жінок з порушеннями вуглеводного метаболізму

Показник	Група дослідження, n (%)		
	I	II	III
Першонароджуючі			
Загальна кількість вагітних	16	85	528
Кількість вагітних, що мають фактор(и) ризику	4 (25,0)	26 (30,6)	156 (29,5)
Повторнонароджуючі			
Загальна кількість вагітних	17	38	298
Кількість вагітних, що мають фактор(и) ризику	9 (56,0)	13 (34,2)	136 (45,6)

Таблиця 3

Наявність можливих факторів ризику ГЦД у скринінг-негативних, скринінг-позитивних жінок та у хворих на ГЦД

Можливий фактор ризику	Група дослідження, n (%)		
	I	II	III
Крупний плід для даного гестаційного віку	4 (12,1)	15 (12,2)	93 (11,3)
Вік вагітної ≥ 35 років	3 (9,1)	8 (6,5)	77 (9,4)

Оскільки жоден з наведених факторів як такий не виявився спроможним забезпечити вірогідний прогноз наявності порушень вуглеводного метаболізму, було проаналізовано їх сукупність, за якою розраховано кількість першо- та повторнонароджуючих жінок, що мали хоча б один фактор ризику, та кількість тих, що не мали жодного (табл. 2).

Як видно з табл. 2, приблизно кожна третя з першонароджуючих жінок та кожна друга з тих, що народжують повторно, мала хоча б один фактор ризику ГЦД, незалежно від того, до якої групи вона була віднесена. Це означає, що близько 30% першонароджуючих та 50% повторнонароджуючих жінок мають бути віднесені в разі проведення такого розподілу до групи високого ризику розвитку цієї патології до проведення спеціального обстеження. Але такий розподіл є недоцільним, оскільки, за нашими даними, якщо у жінки є хоча б один з факторів ризику ГЦД, вона може рівною мірою виявитися як здоровою, так і мати порушення толерантності до глюкози.

Якщо відштовхуватись від зворотного і підрахувати кількість вагітних, які не мають жодного фактора ризику розладів вуглеводного метаболізму, і співставити ці дані з результатами обстеження на ГЦД, виявиться, що серед першонароджуючих, що виявились хворими на ГЦД, 12 (75%) жінок не мали факторів ризику цієї патології, а серед повторнонароджуючих, що хворіли на ГЦД, 8 (44%) жінок не мали факторів ризику ГЦД. Це позбавляє нас можливості виділення групи низького ризику розладів вуглеводного метаболізму, оскільки це призвело б до невиявлення в цілому 60,7% випадків ГЦД.

Отже, виділення груп високого або низького ризику виникнення розладів метаболізму на підставі загальноприйнятих чинників є необґрунтованим і не має практичного значення.

Таким чином, проведений аналіз свідчить про нецільність скринінгу, що базується на розподілі вагітних за загальноприйнятими факторами ризику. Цей факт позбавляє нас можливості на основі виявлення факторів ризику окреслити групу, яка включає всіх хворих на ГЦД і обмежити коло тих, хто потребує тестування до цієї категорії вагітних, а також можливості окреслити групу низького ризику на основі відсутності факторів ризику і, отже, звизити коло тих, хто потребує обстеження, за рахунок цієї категорії.

Тому ми вважаємо, що в наш час слід категорично відмовитись від такої стратегії скринінгу, а в подальшому проводити пошуки інших, більш чутливих предикторів виникнення ГЦД. Такими показниками могли б бути надмірно великий для даного гестаційного віку плід (результат ультразвукового дослідження) та вік вагітної понад 35 років. Частоту цих показників у різних групах спостереження наведено в табл. 3.

Як видно з даних табл. 3., наявність крупного плода та вікова категорія вагітних від 35 років і старше зустрічаються з однаковою частотою серед жінок з різними варіантами вуглеводного метаболізму та не можуть слугувати предикторами високої ймовірності наявності ГЦД.

Окремо слід зупинитись на показникові глікемії натще, оскільки її підвищення, за Наказом МОЗ № 582, вважають фактором ризику ГЦД і це слугує показанням для термінового проведення глюкозотолерантного тесту (адже для встановлення діагнозу необхідне перевищення двох або більше показників тесту). Слід зазначити, що гіперглікемія натще $\geq 5,83$ ммоль/л мала місце лише у 4 жінок, та у всіх чотирьох після проведення перорального тесту толерантності до глюкози була підтверджена наявність ГЦД. Більше того, ці жінки потребували в подальшому призначення інсуліну. Тому було зроблено висновок, що гіперглікемія натще є показником, який асоційований із 100% наявністю розладів метаболізму і не потребує подальшого обстеження. Цілком законно, що постало питання про кореляцію глікемії натще, що є нижчою за 5,83 ммоль/л із випадками встановлення діагнозу ГЦД. Це питання було підкріплене даними літератури, згідно з якими в певних країнах встановлене порогове значення глікемії натще, що є меншим за наведене вище. Для співставлення показників глікемії натще із результатами обстеження жінок на наявність порушень толерантності до глюкози показники глікемії натще були розділені на інтервали. До I групи були включені жінки, що мали вищу глікемію, ніж 5,3 ммоль/л, але не вищу, ніж 5,50 ммоль/л; до II групи – жінки з глікемією натще вище, ніж 5,50 ммоль/л, але нижче за 5,83 ммоль/л; до III групи – жінки із значенням глікемії натще 5,83 ммоль/л та більше. Такий розподіл був не випадковим, оскільки порогове значення 5,30 ммоль/л використовує Американська Діабетична Асоціація (ADA) при встановленні нормативів діагностики ГЦД, а порогове значення 5,50 ммоль/л використовують з цією самою метою Міжна-

Співвідношення кількості жінок з різними показниками глікемії натще і частки ГЦД серед таких жінок

Показник	Рівень глікемії в плазмі венозної крові натще, ммоль/л		
	5,30-5,50	5,51-5,82	≥ 5,83
Кількість вагітних	9	3	4
Кількість вагітних із ГЦД, n (%)	5 (55,6)	3 (100)	4 (100)

родна Діабетична Федерація (IDF). Кількість випадків в кожній групі була співставна з відсотковою часткою встановлення діагнозів ГЦД серед жінок, у яких була зафіксована така глікемія (табл. 4).

Таким чином, глікемія натще вище 5,50 ммоль/л мала місце у 7 вагітних і лише у тих, у яких в процесі подальшого обстеження був встановлений діагноз ГЦД. Тому таку глікемію цілком можна вважати аномальною і таким жінкам діагноз ГЦД може бути встановлений без подальшого обстеження. Ще у 9 жінок було зафіксовано глікемію від 5,3 до 5,5 ммоль/л. Але діагноз ГЦД, за діючим регламентом був встановлений лише у 5 (55,6%) з них. Отже, виявлення такої глікемії хоча і потребує підтвердження діагнозу, але може вважатися показником високої ймовірності розладів метаболізму.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження поширеності в популяції факторів ризику ГЦД були отримані такі дані:

- глікемія натще > 5,5 ммоль/л асоційована зі 100% наявністю розладів вуглеводного метаболізму у вагітних;
- наявність одного або більше факторів ризику охоплює лише 39,4% хворих на ГЦД, тобто при застосуванні скринінгу, що базується на розподілі за факторами ризику, буде не враховано більше ніж половина хворих жінок. Тому від такої скринінгової стратегії слід категорично відмовитись;
- виділення групи низького ризику ГЦД на основі відсутності у вагітних будь-яких факторів ризику, і виключення цієї групи з подальшого діагностичного процесу зробити неможливо, оскільки жодного фактора ризику не мали 638 (64,9%) жінок, із яких 20 (3,1%) виявилися хворими на ГЦД. Іншими словами, 60,6% хворих на ГЦД не мають жодного предиктора виникнення цієї патології;
- з отриманих даних очевидно, що всі вагітні, незалежно від того, мають вони фактори ризику чи ні, потребують обстеження на ГЦД за допомогою тесту із навантаженням глюкозою.

Єдине питання, що залишилось нерозв'язаним, враховувати, чи не враховувати у жінки наявність загальноприйнятих на тепер факторів. В останньому варіанті має бути регламентований єдиний порядок обстеження для всіх без винятку вагітних. Перший варіант також можливий, але він пов'язаний з певними труднощами: оскільки фактори ризику наявні у 35,0% жінок в популяції, більше ніж кожна третя вагітна потребуватиме проведення навантажувального тестування при першому зверненні в жіночу консультацію, а потім повторно в звичайний для діагностики ГЦД термін – у 24–28 тиж. Ураховуючи таку велику кількість жінок, що потребуватимуть «подвійного» тестування, видається раціональним провести більш ретельну оцінку діагностичної значущості кожного предиктора окремо з метою виключення зі списку таких, які мають мінімальну діагностичну значущість. З цієї метою розраховано спеціальні показники, що кількісно характеризують прогностичну цінність та силу факторів ризику (табл. 5).

Перша колонка відсоткових значень в табл. 5 ідентифікує прогностичну цінність позитивного результату, що розраховується за наступною формулою:

$$\text{Прогностична цінність позитивного результату} = \frac{\text{Хворі на ГЦД, що мають дану ознаку}}{\text{Усі обстежені, що мають дану ознаку}}$$

Причому в нашому дослідженні вважаємо за доцільне розраховувати цей показник на кількість обстежених із фактором ризику за виключенням II групи (скринінг-позитивні жінки без ГЦД). Це пояснюється тим, що на даний час інтенсивно обговорюються можливості зміни діагностичної процедури і, як результат, очікується збільшення або зменшення хворих на ГЦД за рахунок або на користь II групи. Отже, на даний час ми повинні обережно ставитися до всіх розрахунків, що стосуються цієї групи, оскільки передбачається, що в ній присутня певна кількість жінок (або, навіть усі), що будуть визнані хворими на ГЦД при застосуванні іншого регламенту діагностики. Тому поки що більш раціонально розраховувати статистичні коефіцієнти з урахуванням тих жінок, що напевно є хворими (I група) та напевно не є хворими (III група).

Оскільки ми також намагаємось визначити можливість окреслення групи низького ризику, може бути корисним розрахунок прогностичної цінності негативного результату, тобто ймовірність того, що жінки, які не мають певного чинника ризику, не мають ГЦД. Таким чином, що вище прогностична цінність негативного результату, то більше впевненість у тому, що відсутність детермінанти означає відсутність захворювання. Прогностична цінність негативного результату розраховується за такою формулою:

$$\text{Прогностична цінність негативного результату (відсутність фактора)} = \frac{\text{Здорові, що не мають даної ознаки}}{\text{Усі обстежені, що не мають даної ознаки}}$$

Фактори ризику ГЦД у табл. 5 розташувалися відповідно зменшенню *позитивної прогностичної значущості*. Трактуювання цього коефіцієнту можна пояснити на прикладі. Так, у жінок із багатоводдям імовірність наявності ГЦД дорівнює 6,06%, тобто 93,94% тих, хто має багатоводдя, імовірно, не хворі на ГЦД. Таким чином, жоден з наведених факторів не має достатньо високого показника прогностичної цінності позитивного результату, що наближався би до 100%. Найвищим коефіцієнтом PPV володіє глікемія натще 5,3–5,5 ммоль/л – 55,56%, але він також далекий від 100%. У зв'язку з тим, що жодна хвора на ГЦД у нашому дослідженні не мала в анамнезі народження дітей з уродженими вадами розвитку, можна сказати, що обсягу даного дослідження замало для оцінки прогностичної цінності цього фактора ризику. Слід зазначити, що якщо б хоч одна хвора на ГЦД мала такий показник, це б вивело його на другу позицію табл. 5, оскільки він також досить рідко зустрічається і серед здорових жінок. Натомість для цього фактору є можливим розраховувати прогностичну цінність негативного результату, оскільки він не враховує хворих, що мають дану ознаку.

Тепер щодо *прогностичної цінності відсутності фактора ризику*. Наприклад, серед жінок без ожиріння ймовірність того, що вони не хворіють на ГЦД дорівнює 96,36%. На перший погляд, це достатньо висока цифра, але вона тісно пов'язана із показником поширеності в популяції ГЦД і таке відносно високе її значення зумовлено досить низькою по-

Таблиця 5

Коефіцієнти прогностичної цінності та сили факторів ризику розвитку ГЦД

Фактор ризику ГЦД	Показник		
	PPV	NPV	OR
Глікемія натще 5,3-5,5 ммоль/л	55,56%	96,71%	36,7
Мертвонародження	14,29%	96,24%	4,27
Глюкозурія (двічі або більше)	10,0%	96,23%	2,8
Багатоводдя	7,58%	96,47%	2,24
Крупний плід в анамнезі	6,78%	96,38%	1,9
ЦД у родичів першого ступеня	6,06%	96,34%	1,7
Ожиріння	5,56%	96,36%	1,56
Крупний плід для даного гестаційного віку	4,12%	96,19%	1,09
Вік вагітної ≥ 35 років	3,85%	96,15%	0,91
Азіатська етнічна група	3,82%	96,18%	1,19
Уроджені вади розвитку у плода	-	96,14%	-

Примітки: PPV – positive predictive value, прогностична цінність позитивного результату; NPV – negative predictive value, прогностична цінність негативного результату; OR – odds ratio, відношення шансів.

Таблиця 6

Інтерпретація отриманих значень OR для факторів ризику

OR	Фактор ризику	Інтерпретація
> 10	Глікемія натще 5,3-5,5 ммоль/л	Значне підвищення шансу захворювання
2-5	Мертвонародження, глюкозурія, багатоводдя	Невелике підвищення шансу захворювання
1-2	Крупний плід в анамнезі, ЦД у родичів першого ступеня, ожиріння	Мінімальне підвищення шансу захворювання
≈ 1	Крупний плід для даного гестаційного віку, вік вагітної ≥ 35 років, азіатська етнічна група	Шанс захворювання без змін

ширеністю даної патології. Тому цей показник треба порівнювати з імовірністю того, що будь-яка вагітна, незалежно від того, має вона фактор ризику чи ні, не має ГЦД (100% мінус поширеність). У нашому дослідженні таку ймовірність якнайближче відображає NPV уроджених вад розвитку у плода, оскільки він не був наявний у жодної з жінок I групи. Отже, оскільки NPV наявності ожиріння зовсім незначно відрізняється від такого показника для наявності вроджених вад розвитку, відсутність ожиріння аж ніяк не може гарантувати відсутність розладів вуглеводного метаболізму. Таким чином, жоден з наведених факторів не володіє істотною прогностичною значущістю. Показник глікемії натще, що був визнаний найкориснішим у прогнозуванні наявності ГЦД також має дуже низьку негативну прогностичну значущість, оскільки більшість хворих на ГЦД були із нормальним рівнем глікемії натще.

Для редукції переліку факторів ризику ГЦД і обґрунтування скорочення кількості жінок, які потребують більш раннього обстеження, ми розрахували показник «відношення шансів», що у даному випадку характеризує ймовірність наявності фактора ризику у жінок з ГЦД по відношенню до ймовірності наявності цього фактора у жінок без ГЦД. Цей показник розраховують за такою формулою:

$$\text{Відношення шансів} = \frac{\frac{\text{Хворі на ГЦД, що мають фактор ризику}}{\text{Хворі на ГЦД, що не мають фактор ризику}}}{\frac{\text{Здорові, що не мають фактор ризику}}{\text{Здорові, що мають фактор ризику}}}$$

Значення показника відношення шансів наведено в третій колонці табл. 5.

Так, відношення шансів для глюкозурії 2,8 означає, що ймовірність того, що вагітна із ГЦД має глюкозурію в 2,8 разів вищу, ніж ймовірність наявності глюкозурії у вагітної,

яка не має ГЦД. Цей показник не стільки прогнозує захворювання, скільки демонструє силу ризику. Наближення цього показника до одиниці означає відсутність різниці між шансами виявлення ознаки серед хворих жінок, які мають захворювання, і серед тих, хто його не має. Якщо OR для показника вище 1, збільшується шанс захворювання, якщо OR менше 1, то збільшується шанс відсутності захворювання. Трактуювання показників «відношення шансів» для кожного фактора ризику наведено в табл. 6.

Низькоінформативними факторами, за нашими розрахунками, виявились вік вагітної, приналежність до етнічної групи з високою частотою ГЦД в популяції та крупний плід під час теперішньої вагітності. Отже, перелік факторів може бути скорочений за рахунок цих показників. Інші показники слід урахувати, адже вони демонструють певне підвищення шансів того, що у вагітної з цією ознакою є ГЦД, але це підвищення для деяких факторів дуже незначне. Крім того, оскільки вже тепер мова йде про допоміжну функцію виявлення факторів ризику ГЦД (а не замість скринінгового тестування), то з цього списку також слід виключити багатоводдя та глюкозурію у зв'язку з їхнім пізнім виникненням (після оптимального терміну для скринінгу на ГЦД), переважно в III триместрі, коли вже всі жінки мають бути обстеженими.

Таким чином, перелік ознак, за наявності яких жінка має бути обстежена на ГЦД при першому зверненні в жіночу консультацію, може бути скорочений і включати: глікемію натще 5,3–5,5 ммоль/л (за умови, що значення 5,5 ммоль/л буде встановлено як порогове для діагностики ГЦД в Україні), мертвонародження та/або крупний плід в анамнезі, діабет у родичів першого ступеня та ожиріння. Можливо, до цього переліку треба додати вроджені вади розвитку у плода та ГЦД під час попередньої вагітності, але в даному

дослідженні адекватно оцінити їх внесок в діагностику було неможливо.

Залишилось підрахувати кількість жінок, що потребуватимуть раннього (при першому зверненні в жіночу консультацію) проведення навантажувального тесту. За даними нашого дослідження таких жінок 237 (24,2%).

ВИСНОВКИ

1. Усі вагітні потребують проведення тестування з навантаженням глюкозою. Їх кількість не може бути скорочена на підставі наявності або відсутності факторів ризику ГЦД.

2. Шанс захворювання на ГЦД дещо підвищений у жінок з глікемією натще 5,3–5,5 ммоль/л, мертвонародженням та/або народженням крупного плода в анамнезі, ЦД у родичів першого ступеня та ожирінням. Інші чинники слід виключити з переліку у зв'язку з відсутністю в них прогностичної цінності або пізнім їх виникненням. З урахуванням таких факторів приблизно кожна четверта вагітна потребуватиме проведення навантажувального тесту при першому зверненні в жіночу консультацію, решта – у 24–28 тиж.

Клинико-эпидемиологическое исследование распространенности гестационного сахарного диабета и его факторов риска среди беременных Е.А. Бычкова, Л.Е. Туманова, Е.В. Исламова, Т.В. Дзубанчук

Проанализировано наличие факторов риска гестационного сахарного диабета (ГСД) в общей популяции беременных. Полученные данные сопоставлены с результатами обследования женщин на наличие ГСД. Установлено, что проведение скрининга по факторам риска является необоснованным, поскольку распространенность факторов риска в общей популяции женщин и среди больных ГСД статистически не отличается.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, факторы риска, скрининг.

Clinical and epidemiological study of prevalence of Gestational Diabetes

Mellitus and risk factors among pregnant women I.O. Bychkova, L.I. Tumanova, O.V. Islamova, T.V. Dzubanchuk

The presence of risk factors of gestational diabetes mellitus were analysed in the general population of pregnant women. The obtained

data were compared with the results of pregnant women examination on presence of Gestational Diabetes Mellitus. It was determined that there are no reasons for screening based on risk factors because of the same frequency of risk factors among general pregnant population and among patients with Gestational Diabetes Mellitus.

Key words: Gestational Diabetes Mellitus, risk factors, screening.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ № 582 МОЗ України від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
2. Buchanan T.A., Xiang A.H. Gestational diabetes mellitus // The Journal of Clinical Investigation. – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 485–491.
3. Carpenter M.W., Coustan D.R. Criteria for screening tests for gestational diabetes // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1982. – Vol. 144. – P. 768–773.
4. Citossi A., Driul L., Peressini L. et al. Gestational diabetes: screening, management and follow-up // 4th International symposium on diabetes and pregnancy: Program and abstracts. – Istanbul, 2007. – P. 29.
5. Freinkel N. Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus // Diabetes. – 1985. – Vol. 34. – P. 123–126.
6. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 19. – P. 1991–2002.
7. Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
8. Metzger B.E. The Organizing Committee. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus // Diabetes. – 1991. – Vol. 40. – P. 197–201.
9. Metzger B.E. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational diabetes mellitus // Diabetes care. – 2007. – Vol. 30, Suppl 2. – P. S251–S256.
10. Metzger B.E., Coustan D.R. The Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth international Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21, Suppl 2. – P. 161–167.
11. National Diabetes Data Group (Metzger B.E., member). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance // Diabetes. – 1979. – Vol. 28. – P. 1039–1057.
12. O'Sullivan J.B., Mahan C.M. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy // Diabetes. – 1964. – Vol. 13. – P. 278–285.
13. Pettitt D.J., Knowler W.C., Baird R., Bennett P.H. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose in Pima Indians // Diabetes care. – 1980. – Vol. 30. – P. 458–464.
14. Piatt M.J., Stanistreet M., Casson I. Fetal St. Vincent Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. – Diabet Med. – 2002. – Vol. 19.
15. Skiter M. Screening for gestational diabetes mellitus // Clin. Chem. Lab. Med. – 2005. – Vol. 43, № 6. – P. 664–666.
16. Textbook of Diabetes and pregnancy / Ed. by M. Hod. – 2003. – 628 p.

Урогенітальні інфекції та мікробіоценоз піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки

О.В. Мілевський, А.Є. Дубчак

ДУ «Інститут ПАГ НАМН України», м. Київ

Досліджено роль урогенітальних інфекцій та стану мікробіоценозу піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки. Проведений аналіз свідчить, що у 75,6% вагітних з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі в І триместрі гестації виявлялися збудники урогенітальних інфекцій, що передаються статевим шляхом, або патологічна мікрофлора, тобто відзначено загострення інфекційного процесу. Виявлено значне поширення (у 51,1%) в обстежених вагітних факультативних анаеробних бактерій із середнім та високим ступенем мікробного обсіменіння.

На прегравідарному етапі жінкам з трубно-перитонеальною безплідністю запального генезу рекомендовано проводити обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом, з обов'язковою діагностикою вірусоносійства (вірусу герпеса, цитомегаловірусу) та лікування на прегравідарному етапі з наступним моніторингом їх активації в І, II та III триместрах вагітності та корекцією виявлених порушень.

Ключові слова: інфекції, мікробіоценоз, прегравідарна підготовка, безплідність запального генезу, вагітність.

В умовах економічної нестабільності, падіння народжуваності і високого рівня загальної смертності проблеми охорони репродуктивного здоров'я населення набувають особливої соціальної значущості. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), репродуктивне здоров'я – це стан повного фізичного, розумового і соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороб у всіх сферах, що стосуються репродуктивної системи, її функцій і процесів [1].

Відновлення фертильності є актуальною проблемою репродуктивної гінекології. Частота безплідного шлюбу за останні п'ять років збільшилась з 10 до 18% і має тенденцію до подальшого зростання [2].

Серед причин безплідності домінує трубно-перитонеальний чинник, частота якого складає від 40% до 74% [3]. Запальні захворювання придатків матки, які є основною причиною трубно-перитонеальної безплідності (ТПБ), посідають перше місце серед гінекологічних захворювань.

Проблема ефективності лікування трубно-перитонеальної форми безплідності є однією з пріоритетних у сучасній гінекології.

Серед етіологічних чинників ускладнень вагітності велику групу складають гострі і хронічні інфекційні захворювання матері, проте питання про роль інфекції в генезі переривання вагітності широко дискутується в літературі [4, 5].

На особливу увагу заслуговують вірусні інфекції (герпетична, цитомегаловірусна і аденовірусна інфекції, краснуха, паротит, грип), збудники яких проникають через плацентарний бар'єр і активно розмножуються в плаценті, ушкоджуючи її і спричиняючи внутрішньоутробне інфікування плода [6, 7].

Тому Європейським регіональним бюро ВООЗ герпетична та цитомегаловірусна інфекції (ЦМВ) включені в групу хвороб, які визначають майбутнє інфекційної патології

[8]. Вірус герпесу звичайного (ВГЗ) часто зумовлює розвиток внутрішньоутробної та постнатальної інфекції.

На думку багатьох дослідників, для невиношування вагітності характерна не моноінфекція, а поєднана урогенітальна інфекція, яка часто перебігає в субклінічній формі, що утруднює її виявлення [4, 9, 10]. У даний час доведена роль персистенції умовно-патогенної мікрофлори в ендометрії і формування симптомокомплексу невиношування вагітності [11]. Останнім часом великого значення набувають інфекції плода, збудником яких є мікроорганізми умовно-патогенної групи [7, 11, 12].

Мета дослідження: вивчити урогенітальні інфекції та стан мікробіоценозу піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети в ДУ «Інститут ПАГ НАМН України» було обстежено 90 вагітних з ТПБ запального генезу в анамнезі. З них 65 пацієнток (І група), які до вагітності пройшли комплекс протизапальної терапії і збудники мікроорганізмів у них не виявлялись, та 25 жінок (II група), які до вагітності не лікувались або не вилікувались повністю.

Середній вік обстежених жінок був $31,4 \pm 4,8$ року ($p > 0,05$). До настання даної вагітності тривалість безплідності складала від 1,5 до 9 років, в середньому $5,6 \pm 1,4$ року, причому первинна безплідність спостерігалась у 57,8% випадків.

Проведено вивчення видового та кількісного складу мікроорганізмів – збудників запального процесу у жінок з безплідністю. Бактеріологічний аналіз вмісту піхви включав дослідження аеробної (стафілокок, стрептокок, кишкова паличка, ентеробактерії, гриби роду *Candida* та ін.) та анаеробної флори (лактобактерії, бактероїди та ін.).

Бактеріологічні дослідження проводили з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ. У всіх висіяних культурах вивчали морфологічні, бактеріальні, культуральні і біологічні властивості. Кількість усіх штамів бактерій в 1 мл виділень визначали за числом колоній, що виросли, з урахуванням ступеня розведення посівного матеріалу відповідно до наказу № 535.

Визначення специфічних антитіл класів IgM та IgG до ВГЗ 1/2 типів, ЦМВ, хламідій, токсоплазм у сироватці крові здійснювалося методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем „Diagnostic Products Co“ (США); „Вектор-Бест“ (Росія), на фотометри „Sanofi“ (Франція) Оцінку результатів проводили в динаміці в парних сироватках, отриманих з інтервалом 2 тиж.

Дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) проводили у ліцензованій лабораторії ТОВ „Український лікувально-діагностичний центр“ м. Києва (Ліцензія МОЗ України, серія АВ, № 367967 від 14 вересня 2007 року. Свідоцтво про атестацію № ПТ-0346/06 від 16.10.2006 року) на аналізаторі «АЛА-1/4» (Росія), з використанням тест-систем «Амплі Сенс» (Росія). Виявлення уреаплазмової інфекції проводили на тест-системах

Sanofi bio-rad mycoplasma duo за допомогою відповідних наборів ДУО у ліцензованій лабораторії ТОВ „Український лікувально-діагностичний центр” м. Києва.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз спектра виділення збудників інфекційних захворювань у обстежених вагітних основної групи залежно від проведеного лікування запальних захворювань внутрішніх статевих органів до настання вагітності свідчить про те, що у всіх пацієнток, які до настання вагітності не отримували протизапальної терапії або отримували не повною мірою, мікроорганізми виявлялись. У 44 (67,6%) вагітних I групи, у яких до настання вагітності мікроорганізми не виявлялись, після проведеного лікування визначались збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).

Аналізуючи наявність вірусних збудників у обстежених жінок основної групи залежно від прегравідарної підготовки виявлено, що у всіх жінок, які не лікувались або після лікування у яких виявлялись збудники ІПСШ, у 22 (88,0%) жінок визначали ВГЗ 1/2 типу (табл. 1), причому в асоціаціях із збудниками інших інфекцій. ЦМВІ виявлялась у 23 (92,0%) обстежених II групи, а в I групі жінок – у 12 (18,46%). Серед бактеріальних факторів у жінок II групи в основному виявлялись уреоплазми у 14 (56,0%) (в I групі – у 4 (6,2%)), хламідії, мікоплазми майже в 2 рази частіше, ніж в I групі ($p < 0,05$). Гриби роду Candida в 72% випадків. Причому виявлені збудники були в основному в асоціаціях (див. табл. 1).

Отже, проведені дослідження свідчать про значне поширення факультативно-анаеробних бактерій в етіологічному спектрі обстежених вагітних з безплідністю.

Серед факультативно-анаеробних бактерій у жінок II групи частіше висівалися E.coli (76,0%), Str. faecalis (56,0%) та Enterobacter aerogenosa (60,0%), $p < 0,05$; тоді як в I групі в основному виявлялись Staph. epidermidis (40,0%), Staph. saprophytis (27,7%), $p < 0,05$ (табл. 2).

У жінок II групи мікробні чинники у 84,0% виявлялись з високим та середнім ступенем мікробного обсіменіння.

Визначено, що найбільш часто виявлялись високі титри IgG до ВГЗ 1/2 і зростання IgG до ВГЗ 1/2 у парних сироватках у 22 (88,8%) II групи, які не отримували протизапальної терапії до настання вагітності, та у 30 (46,2%) із I групи, у яких до вагітності збудники не виявлялись. При госпіталізації у відділення в I триместрі вагітності за наявності збудників проводили відповідну етіотропну та імунomodulatory терапію.

Таким чином, проведений аналіз свідчить, що у 75,6% вагітних з ТПБ в анамнезі в I триместрі гестації виявлялись збудники урогенітальних інфекцій, що передаються статевим шляхом, або патологічна мікрофлора, тобто відзначено загострення інфекційного процесу. Виявлено значне поширення (у 51,1%) у обстежених вагітних факультативних анаеробних бактерій з середнім та високим ступенем мікробного обсіменіння.

Наші дані узгоджуються з даними літератури, які свідчать, що герпес-вірусні (цитомегаловірусна, герпетична) інфекції за реактивації можуть сприяти повторним втратам вагітності [13, 14].

ВИСНОВКИ

На прегравідарному етапі жінкам з трубно-перитонеальною безплідністю запального генезу рекомендовано проводити обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом, з обов'язковою діагностикою вірусоносійства (вірусу герпеса, цитомегаловірусу) та лікування на прегравідарному етапі з наступним моніторингом їх активації в I, II та III триместрах вагітності та корекцією виявлених порушень.

Таблиця 1

Спектр виділення збудників інфекційних захворювань у вагітних, абс. число (%)

Мікроорганізм	Варіанти виділення збудників	Обстежені жінки	
		I група (n=65)	II група (n=25)
Mycoplasma hominis	Усього Моно Асоціації	9 (13,8)* 2 (3,1) 7 (10,7)*	6 (24,0) 1 (4,0) 5 (20,0)
Ureaplasma urealyticum	Усього Моно Асоціації	4 (6,2)* - 4 (6,2)*	14 (56,0) - 14 (56,0)
Chlamydia trachomatis	Усього Моно Асоціації	10 (15,4) * - 10 (15,4) *	9 (36,0) - 9 (36,0)
Candida	Усього Моно Асоціації	26 (40,0)* 2 (3,1) 24 (36,9)*	18 (72,0) 1 (4,0) 17 (68,0)
Toxoplasma	Усього Моно Асоціації	21 (32,3) 1 (1,5) 20 (30,8)	6 (24,0) 2 (8,0) 4 (16,0)
ВГЗ 1/2	Усього Моно Асоціації	27 (41,5)* - 27 (41,5)*	22 (88,0) - 25 (100,0)
ЦМВ	Усього Моно Асоціації	12 (18,5)* 1 (1,5) 11 (16,9)*	23 (92,0) - 23 (92,0)
Rubella	Усього Моно Асоціації	2 (3,1) - 2 (3,1)	7 (28,0) - 7 (28,0)

Примітка: * – різниця достовірна між групами, які порівнюються ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Частота виділення факультативно-анаеробних бактерій залежно від прегравідарної підготовки, абс. число (%)

Спектр мікрофлори	Обстежені жінки	
	I група (n=65)	II група (n=25)
Staphylococcus epidermidis	26 (40,0)	7 (28,0)
E.coli	9 (13,8)*	19 (76,0)
Staphylococcus saprophytis	18 (27,7)	5 (20,0)
Enterobacter aerogenosa	4 (6,2)*	15 (60,0)
Streptococcus faecalis	3 (4,6)*	14 (56,0)
Streptococcus viridans	2 (3,1)*	11 (44,0)
Klebsiella pneumoniae	3 (4,6)*	6 (24,0)
Staphylococcus aureus	1 (1,5)*	5 (20,0)
Proteus mirabilis	-	3 (12,0)
Streptococcus pyogenes	-	2 (8,0)
Klebsiella oxytoca	-	1 (4,0)

Примітка: * – різниця достовірна між показниками I та II групи ($p < 0,05$).

Урогенитальные инфекции и микробиоценоз влагалища у беременных с бесплодием воспалительного генеза в анамнезе в зависимости от прегравидарной подготовки
А.В. Милевский, А.Е. Дубчак

Исследована роль урогенитальных инфекций и состояния микробиоценоза влагалища у беременных с бесплодием воспалительного генеза в анамнезе, в зависимости от прегравидарной подготовки. Проведенный анализ свидетельствует, что у 75,6% беременных с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе в I триместре гестации выявились возбудители урогенитальных инфекций, которые передаются половым путем, или патологическая микрофлора, то есть отмечено обострение инфекционного процесса. Обнаружено значительное распространение (в 51,1%) у обследованных беременных факультативно-анаэробных бактерий со средней и высокой степенью микробного обсеменения.

На прегравидарном этапе женщинам с трубно-перитонеальным бесплодием воспалительного генеза рекомендовано проводить обследование на инфекции, передающиеся половым путем, с обязательной диагностикой вирусоносительства (вируса герпеса, цитомегаловируса) и лечение на прегравидарном этапе с последующим мониторингом их активации в I, II и III триместрах беременности и коррекцией обнаруженных нарушений.

Ключевые слова: инфекции, микробиоценоз, прегравидарная подготовка, бесплодие воспалительного генеза, беременность.

Urogenital infections and vaginal microbiocenosis in pregnant women with a history of infertility of infectious genesis depending on treatment before pregnancy

O.V. Milievskiy, A.E. Dubchak

Urogenital infections and microbiocenosis of vagina in pregnant women with a history of infertility of infectious genesis have been analyzed as a function of treatment before pregnancy.

The results of analysis showed that in 1st trimester of pregnancy 75,6% pregnant women with a history of tube-peritoneal infertility had intensifying of infectious process caused pathogenic microorganisms or sexual transmitted urogenital infections. 51,1% observed pregnant women had significant dissemination of facultative anaerobe bacteria with middle or high microbial seeding.

We recommend examination women with a history of tube-peritoneal infertility of infectious genesis for diagnostics sexual transmitted infections including viral infections such as herpes and cytomegalovirus, treatment of women before pregnancy, monitoring of infections in 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy and corrections of found disorders.

Key words: infections, microbiocenosis, treatment before pregnancy, infertility of infectious genesis, pregnancy.

ЛІТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Голубев В.А. Роль новых медицинских технологий в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 2. — С. 3–6).
- Краснопольский В.И., Кулаков В.И. Хирургическое лечение воспалительных заболеваний придатков матки. — М.: Медицина, 1984. — 160 с.
- Адамян Л.В. Бесплодие у больных с тяжелыми формами эндометриоза и тактика восстановительного лечения // Диагностика и лечение бесплодного брака. — М., 1987. — С. 105–111.
- Несяева Е.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика / Несяева Е.В. // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 3–7.
- Берлиев И.В. Особенности микробиоценоза влагалища у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов / Берлиев И.В., Кочеровец В.И., Добрынин В.М. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. — № 2. — С. 88–91.
- Дубчак А.Е. Состояние проблемы рецидивирующей вирусной инфекции в программе прегравидарной подготовки женщин с бесплодием / Дубчак А.Е., Костючек А.А., Милевский А.В. // Конференция с международным участием "Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии" Тезисы — Судак — 20.05.2009 г. — 22.05.2009 г.
- Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / Сидельникова В.М. — М.: «Здоровье», 2002. — 63 с.
- Тютюнник В.Л. Влияние иммунокорректирующей терапии на течение и исход беременности у пациенток с вирусной инфекцией и плацентарной недостаточностью / Тютюнник В.Л., Логинова Н.С. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Том 1, № 4. — С. 9–12.
- Стан мікробиоценозу статевих шляхів у жінок з невиношуванням, інфікованих хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами / Писарева С.П., Могілевська С.І., Шамаева О.В. [та співавт.] // Репрод. здор. жінки. — 2008. — № 4 (38). — С. 244–246.
- Gilbert G.L. Infection in pregnant women / Gilbert G.L. // Med.J.Aust. — 2002. — Vol. 4, N 176 (5). — P. 229–236.
- Старостина Т.А. Клинико-морфологические параллели при невынашивании беременности в анамнезе у женщин с микствирусной контаминацией эндометрия / Старостина Т.А., Казарян С.М., Демидова Е.М., Волощук И.Н. // Российский вестник акушеров-гинекологов. — 2004. — Т. 4, № 6. — С. 4–8.
- Мілевський О.В. Мікробиоценоз піхви у вагітних з безплідністю трубно-перитонеального генезу в анамнезі // XII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 31.03.08 р. — 02.04.08 р., Тернопіль. — С. 129/
- Иммунологические аспекты регуляции ранних этапов репродуктивного процесса (обзор литературы) / Айзикович Б.И., Айзикович И.В., Хонина Н.А. [и соавт.] // Проблемы репрод. — 2005. — № 6. — С. 7–13.
- Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш Сазерленд. Пер. с англ.: М: Медицина, 2000. — 288 с.

Клінічна ефективність застосування свічок Диклоберл 100 у породілей із епізіотомними ранами та травмами промежини

С.М. Геряк

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Дослідження проведено у 60 породілей із розривами промежини I–II ступеня та епізіотоміями. У 30 жінок протягом 72 год після пологів використовували ректальні свічки Диклоберл у дозі 100 мг. Групу порівняння склали 30 породілей, співставних за типом і важкістю патології, які отримували свічки індометацинові в добовій дозі 100 мг. 25 здорових нелікованих жінок склали контрольну групу. Установлено, що пологова травма спричинює активацію місцевої та системної запальної реакції і дисбаланс у імунній відповіді організму, що проявляється посиленням продукції цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10) та надмірним синтезом фактора некрозу пухлини α (ФНП- α). Застосуванням Диклоберлу у свічках протягом перших трьох діб після пологів досягається достовірний протизапальний і знеболювальний ефект, в тому числі за рахунок зниження продукції ФНП- α , пригнічення секретції ІЛ-1, ІЛ-6 та стимуляції ІЛ-10.

Ключові слова: епізіотомія, травми промежини, больовий синдром, запалення.

Проблема акушерського травматизму м'яких тканин репродуктивного тракту під час пологів та несприятливих наслідків цих пошкоджень для організму жінок досі залишається актуальною в акушерстві. Незважаючи на вдосконалення тактики ведення пологів частота виникнення травм м'яких тканин піхви та промежини не має тенденції до зниження і сягає 10,2–39,0% [1, 4].

Травми м'яких тканин пологових шляхів є вхідними воротами для інфекції. При цьому більшість дослідників відзначають постійне підвищення ролі умовно-патогенної мікрофлори в розвитку гнійно-септичних ускладнень у породілей навіть на фоні широкого застосування антибіотиків. Таку динаміку пояснюють порушеннями в імунній системі захисту організму жінки [2, 3]. Ситуація значно ускладнюється в разі поєднання інфекційних запальних процесів м'яких тканин пологових шляхів з екстрагенітальною патологією або ускладненням перебігу вагітності чи пологів, які додатково знижують імунну реактивність організму. Несприятливі віддалені наслідки негативно впливають не лише на репродуктивну, але й на сексуальну функцію жінки. Вторинне загоєння ран пологових шляхів призводить до формування функціональної недостатності м'язів тазового дна, найбільш серйозним ускладненням якого є опущення та випадіння статевих органів, утворення фістул [1, 7]. Однією з основних скарг жінок у післяпологовий період є біль, зумовлений як наявністю травм промежини, так і інволюцією матки [7, 10, 11].

Крім того, у породілей пологова травма обмежує адаптаційні можливості материнського організму, провокує розвиток і погіршує перебіг багатьох акушерських септичних ускладнень [4, 7]. Однією з патогенетичних ланок розвитку післяпологового сепсису вважається низькорівнева (латентна) системна запальна реакція, яка формується каскадною роботою і взаємостимуляцією системи цитокінів [2, 5, 11]. Результати сучасних досліджень переконують, що в основі зниження скоротливої діяльності матки, розвитку післяпологового маститу, ендометриту, перитоніту та

інших інфекційних ускладнень також лежить цитокіновий дисбаланс [3, 5, 10]. Однак у літературі недостатньо інформації щодо особливостей змін в системі цитокінів у породілей з травмами пологових шляхів і щодо апробації ефективних методів їх лікування та запобігання септичним ускладненням.

Відповідно до сучасних уявлень, одним із пускових механізмів розвитку запального процесу є активація системи цитокінів. Цитокіни інтенсифікують каскад перетворень арахідонової кислоти та синтезу ейкозаноїдів, які є медіаторами запалення, та, у свою чергу, сприяють подальшому утворенню цитокінів та вільних радикалів. Таким чином, виникає замкнене коло, розірвати яке можливо лише за допомогою лікарських засобів, одним із механізмів яких є пригнічення впливу цитокінів, особливо інтерлейкінів (ІЛ) 1 та 6. Отже, одним із перспективних напрямків сучасної протизапальної терапії є корекція кількісних, якісних і функціональних порушень цитокінової регуляції, зокрема шляхом блокади рецепторів, чутливих до цитокінів [6, 8].

Мета дослідження – дослідити особливості перебігу післяпологового періоду, зміни цитокінового профілю у жінок із травмами промежини та епізіотомними ранами та визначити клінічну ефективність протизапального та знеболювального препарату Диклоберл 100 у формі ректальних свічок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основну групу склали 30 породілей із травмами промежини (I та II ступеня) чи епізіотомією, отриманими у термінових пологах, яким призначали ректальні свічки Диклоберл (100 мг). Препарат вводили через 2 год після пологів і зашивання розривів та кожні 24 год після пологів протягом трьох діб. Диклофенак натрію – нестероїдний протизапальний анальгезивний засіб, який гальмує синтез простагландинів. При лікуванні у хворих зменшуються біль, набряк і підвищена температура тіла, які були зумовлені запальним процесом. Крім того, препарат гальмує агрегацію тромбоцитів, спричинену аденозиндифосфорною кислотою та колагенами. Після ректального введення максимальна концентрація у плазмі досягається вже через 30 хв. Зв'язування препарату з білками плазми (альбумінами) досягає 99%. Приблизно 30% діючої речовини виводиться у метаболізованому вигляді з калом. Близько 70% піддається метаболізму у печінці (гідроксилювання та кон'югація) та виводиться у вигляді фармакологічно неактивних метаболітів нирками. Період напіввиведення не залежить від функції печінки та нирок і становить 2 год, протягом 24 год препарат повністю виводиться з організму.

Групу порівняння склали 30 пацієнток, у яких використовували індометацинові свічки по 50 мг ректально двічі на добу за тією самою схемою. Механізм дії препарату пов'язаний з пригніченням біосинтезу простагландинів та інших прозапальних факторів. Проте відомо, що індометацин чинить гальмівний вплив лише на розвиток проліферативної фази запалення і нездатний суттєво пригнічувати альтернативну стадію запального процесу. У контрольну групу

увійшли 25 породілей без пологових травм та ознак інфікування пологових шляхів. Вираженість болю оцінювали за 6-бальною шкалою через 2, 3, 6, 12, 24 та 48 год після пологів.

Вміст ФНП- α , ІЛ-1, 6 і 10 у взятій натще сироватці крові визначали до та через 3 доби після початку лікування за допомогою імуноферментного стріпового аналізатора Stat Fax 303 (Awareness Technology Inc., США) та тест-систем (ТОВ Укрмедсервіс, Україна; ТОВ Укрмед-Дон, Україна).

Статистичний аналіз зібраних даних проводили з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінювання стану пацієнток через 2 год після пологів та перед введенням ректальних свічок Диклоберл чи індометацинових свічок, нами не було виявлено суттєвих відмінностей у больових відчуттях пацієнток обох груп (табл. 1) ($p>0,05$). Однак вже через 1 год після початку лікування, відповідно до бальної шкали, показник болю достовірно зменшився у групі породілей, яким вводили ректально свічки Диклоберл. Отриманий знеболювальний ефект у породілей основної групи порівняно із пацієнтками груп порівняння та контролю підвищувався в процесі лікування і зберігався протягом усього періоду спостереження. Таким чином, застосуванням свічок Диклоберл швидше досягається знеболювальний ефект та його пролонгування в динаміці порівняно із пацієнтками групи порівняння ($p<0,005$), у яких використовували індометацинові свічки по 50 мг ректально двічі на добу.

При дослідженні основних етапів клінічного перебігу ранової інфекції слід зазначити, що середній час початку запального процесу був ідентичним в усіх групах ($p>0,05$). Проте достовірно відрізнялася кількість пацієнток у основній та порівняльній групах із проявами запального процесу у ділянці ранової поверхні в кінці першої доби (табл. 2). Так, набряк в ділянці рани у породілей основної групи вже в кінці першої доби виявляли в 1,5 разу рідше, ніж у групі порівняння. Крім того, вже на 2-гу добу в основній групі спостерігалась достовірна різниця частоти основних клінічних симптомів запалення залежно від проведеної терапії. Так, у породілей основної групи рівень набряклості ранової поверхні склав лише 33,3%, в той час як в групі порівняння ознаки набряку утримувались у 53,3% породілей ($p<0,05$). Аналогічну закономірність можна було спостерігати і щодо температурного синдрому (відповідно у 16,6% та 36,6%, $p<0,05$), а також гіперемії ранових тканин (13,3% проти 33,3% відповідно; $p<0,05$). На заключному етапі наших досліджень через 3 доби патологічна симптоматика запалення у жінок, які отримували Диклоберл у формі ректальних свічок, мала місце лише в поодиноких випадках (10%). Слід зазначити, що дані обох дослідних груп достовірно відрізнялися за всіма досліджуваними показниками запалення від групи контролю.

Отримані клінічні дані стали підставою для уточнення механізмів клінічного ефекту застосованих препаратів та їх впливу на динаміку основних параметрів цитокінового профілю в обстежених вагітних обох груп (табл. 3). Із наведених у табл. 3 даних видно, що у вихідному стані (до лікування) досліджувані показники суттєво не відрізня-

Таблиця 1

Показники вираженості болю в післяпологовий період у жінок обстежених груп ($M\pm m$)

Групи / час після пологів	2 год	3 год	6 год	12 год	24 год	48 год
Основна група, n=30	4,74 \pm 0,08	<u>2,62\pm0,08*</u>	<u>1,34\pm0,09*</u>	<u>0,86\pm0,07*</u>	<u>0,71\pm0,08*</u>	<u>0,59\pm0,07*</u>
Група порівняння, n=30	4,74 \pm 0,08	3,62 \pm 0,09*	2,43 \pm 0,09*	1,86 \pm 0,08*	1,34 \pm 0,08*	0,95 \pm 0,07*
Контрольна група, n=25	4,73 \pm 0,08	4,29 \pm 0,08	3,47 \pm 0,09	3,64 \pm 0,07	2,31 \pm 0,09	1,52 \pm 0,08

Примітки: * $p<0,05$ у порівнянні з контролем; підкреслені показники достовірно відрізняються від таких у групі порівняння.

Таблиця 2

Динаміка основних показників запалення ран промежини у породілей обстежених груп під впливом лікування різними протизапальними засобами

Показники	Групи обстежених вагітних					
	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=30)		Контрольна група (n=25)	
	1-а доба	2-а доба	1-а доба	2-а доба	1-а доба	2-а доба
Набряк ранової поверхні, %	<u>50,0*</u>	<u>33,3*</u>	<u>73,3*</u>	53,3*	84,0	72,0
Гіперемія ранової поверхні, %	<u>26,7*</u>	<u>13,3*</u>	<u>23,3*</u>	33,3*	40,0	36,0
Гіпертермія, %	56,6	<u>16,6*</u>	56,6	36,6*	64,0	48,0

Примітки: * $p<0,05$ у порівнянні з контролем; підкреслені показники достовірно відрізняються від таких у групі порівняння.

Таблиця 3

Динаміка показників цитокінового профілю у обстежених вагітних під впливом застосованих методів лікування ($M\pm m$)

Показник	Основна група, n=30	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=25
ФНП- α , пг/мл	38,17 \pm 0,32* <u>30,47 \pm 0,23*</u>	38,42 \pm 0,34* 34,16 \pm 0,47*	28,68 \pm 0,42 29,56 \pm 0,37
ІЛ-1, пг/мл	277,17 \pm 0,56* <u>254,75 \pm 0,45*</u>	276,43 \pm 0,62* 267,43 \pm 0,54*	198,76 \pm 0,64 196,97 \pm 0,82
ІЛ-6, пг/мл	84,48 \pm 0,45* <u>61,27 \pm 0,51*</u>	84,36 \pm 0,34* 74,48 \pm 0,45*	41,48 \pm 0,56 43,11 \pm 0,45
ІЛ-10, пг/мл	19,13 \pm 0,22* <u>23,94 \pm 0,21*</u>	20,04 \pm 0,26* 21,69 \pm 0,22*	27,19 \pm 0,23 26,78 \pm 0,25

Примітки: * $p<0,05$ у порівнянні з контролем; підкреслені показники достовірно відрізняються від таких у групі порівняння.

лись між групами. Рівень ІЛ-10 у пацієнток дослідних груп був достовірно нижчим, а прозапальних цитокінів і ФНП- α – вищим, ніж у контрольній групі. Між рівнями ІЛ-1 достовірної різниці у пацієнток обох дослідних груп не виявлено.

Отримані показники цитокінового профілю у вагітних з травмами пологових шляхів свідчать про активацію імуннокомпетентних клітин, які починають секретувати надмірну кількість ФНП- α вже в першу добу захворювання ($38,17 \pm 0,32$ пг/мл) проти вмісту ФНП- α у здорових осіб – $28,68 \pm 0,42$ пг/мл. Одночасно слід відзначити, що під впливом лікування Диклоберлом кількість ФНП- α на третю добу дослідження знижується до норми та достовірно відрізняється від рівня цього показника у групі порівняння.

Одержані в дослідженні результати підтверджують, що надмірний вміст в плазмі крові прозапального цитокіну – ФНП- α може відігравати роль у посиленні продукції ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, тобто цитокінів, які продукуються переважно клітинами моноцитарно-макрофагальної системи. Виявлена динаміка ФНП- α та ІЛ-1 підтверджує експериментальні дані [6, 8], що синтез цих індукційних білків починається у відповідь на пошкодження тканин, тобто, вони є стартовим моментом запуску будь-якого запального процесу, у тому числі післяпологової травми та її інфікування. Зниження їх рівня під впливом лікування Диклоберлом свідчить про патогенетичний вплив цього нестероїдного протизапального засобу на інтимні механізми пошкодження та регенерації при зазначеній акушерській патології. Особливістю фармакологічної дії Диклоберлу є те, що при початково підвищених рівнях цитокінів препарат не чинить достатнього впливу на ІЛ-1, але суттєво гальмує продукцію інших досліджуваних цитокінів. За рахунок цього препарат не порушує гуморального запально-протизапального каскаду і посилює активацією резидентних макрофагів ретикуло-ендотеліальну систему, що приводить до більш швидкої елімінації з організму чужорідних частинок; збільшує антитілоутворення до Т-залежних і Т-незалежних антигенів мікробного походження. Наслідком активації клітин моноцитарно-макрофагального ряду та природних кілерів і підвищення продукції ними відповідних цитокінів є посилення функціональної активності як клітинного, так і гуморального імунітету, та запобігання розвитку місцевих запальних проявів.

Відомо також, що ІЛ-6 є преобладаючим медіатором місцевої запальної відповіді, тоді як його участь у системній запальній відповіді обмежена. Цей факт пояснює достовірну різницю даного показника між основною групою та групою порівняння (відповідно $61,27 \pm 0,51$ пг/мл проти $74,48 \pm 0,45$ пг/мл) і пояснює більш швидкий клінічний ефект застосування нестероїдного протизапального препарату у пацієнток основної дослідної групи.

ІЛ-10 продукується Т-лімфоцитами хелперами II типу, макрофагами, тучними клітинами. ІЛ володіє потужною протизапальною, імуномодулювальною дією, регулює інтенсивність запальних і регенераторних процесів, інгібує фіброз і атрофію в різних тканинах, зменшує активність макрофагів. Відповідно, на підставі нормалізації кількості ІЛ-10 у пацієнток, які застосовували як протизапальну терапію Диклоберл у свічках, можна припустити, що у них загоєння післяпологових ран перебігає з мінімальними проявами запальної реакції і тому настає швидше. Дане припущення підтверджується тим, що у пацієнток групи порівняння рівень ІЛ-10 підвищився лише на $1,65$ пг/мл і достовірно відрізнявся від показників контрольної групи.

Таким чином, травми промежини та епізіотомні рани у породілей є важливою акушерською проблемою. Ситуація ускладнюється загрозою інфікування при цих ушкодженнях і розвитком віддалених негативних наслідків для жінки. У патогенезі розвитку вторинного запалення та механізмів регенерації важливу роль відіграє збалансована активація системи цитокінів. Застосуванням Диклоберлу в свічках досягається відновлення цитокінового дисбалансу в організмі породілі з травмами промежини, швидка ліквідація основних проявів запального процесу і заживлення ран.

ВИСНОВКИ

1. Пологова травма спричинює активацію місцевої та системної запальної реакції і дисбаланс у імунній відповіді організму, що проявляється посиленням продукції цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6), недостатнім синтезом ІЛ-10 та надмірним синтезом ФНП- α .

2. Виявлені зміни клітинного та гуморального імунітету можуть бути однією з причин розвитку і генералізації гнійно-септичних ускладнень у породілей з пологовыми травмами.

3. Застосуванням Диклоберлу у свічках протягом перших трьох діб після пологів досягається достовірний протизапальний і знеболювальний ефект, в першу чергу за рахунок відновлення цитокінового балансу – зниження продукції ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та відновлення секреції ІЛ-10.

Перспективи подальших досліджень. Отримані позитивні клінічні результати дослідження ефективності препарату Диклоберл 100 у ректальних свічках при травмах пологових шляхів у породілей відкривають перспективу його більш широкого використання в акушерсько-гінекологічній практиці, що надасть можливість знизити частоту розвитку й важкість перебігу септичних акушерських ускладнень та покращить соціальну адаптацію жінки після пологів.

Клиническая эффективность применения свечей Диклоберл 100 у рожениц с эпизиотомными ранами и травмами промежности С.Н. Геряк

Исследование проведено у 60 рожениц с разрывами промежности I–II степени и эпизиотомиями. У 30 женщин на протяжении 72 ч после родов использовали ректальные свечи Диклоберл в дозе 100 мг. Группу сравнения составили 30 рожениц, сопоставимых по типу и тяжести патологии, которые получали свечи индометациновые в суточной дозе 100 мг. 25 здоровых женщин составили контрольную группу. Установлено, что родовая травма вызывает активацию местной и системной воспалительной реакции и дисбаланс в иммунном ответе организма, что проявляется усилением продукции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10) и излишним синтезом ФНО- α . Использование Диклоберла в свечах на протяжении первых трех суток после родов достигается достоверный противовоспалительный и обезболивающий эффект, в том числе за счет снижения продукции ФНО- α , угнетения секреции ИЛ-1, ИЛ-6 и стимуляции ИЛ-10.

Ключевые слова: эпизиотомия, травмы промежности, болевой синдром, воспаление.

Clinical effect of application of the Dicloberl 100 in postpartum patients with episiotomy wound and perineal trauma S.N. Heryak

The investigation was conducted in 60 female patients with rupture of perineum and episiotomy wound. In 30 women within 72 hours after birth using rectal candles «Dicloberl» in a dose of 100 mg. Comparison group were 30 women, comparable in type and severity

Диклоберл®

diclofenac natrium

«Золотой стандарт»

противовоспалительной терапии!

Сбалансированный
ингибитор ЦОГ¹

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

Не уступает в
переносимости
селективным
ингибиторам ЦОГ-2³



Не влияет на
метаболизм
хряща⁴

Наличие всех
лекарственных
форм

Возможность
индивидуаль-
ного подбора
дозы

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

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

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

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

of disease who received indomethacin candles in a daily dose of 100 mg. 25 healthy untreated women formed the control group. In assessing the state of the patients we found that birth injury induces activation of local and systemic inflammatory reactions and an imbalance in the immune response, which is shown increasing cytokine production (IL-1, IL-6, IL-10), and excessive synthesis of TNF- α . By applying dikloberl in candles for the first three days after birth reached a credible anti-inflammatory and anesthetic effect, including by reducing the production of TNF- α , inhibition of secretion of IL-1, IL-6 and IL-10 stimulation.

Key words: *episiotomy, perineal trauma, pain syndrome, inflammation.*

ЛІТЕРАТУРА

- Кулаков В.І., Бугова О.А. Акушерський травматизм м'яких тканин пологових шляхів // Практичний посібник. — М.: МІА, 2003. — 276 с.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: Перспективы применения в медицине. — М.: Анко, 2000. — 143 с.
- Тарашвілі О.Г. Використання медикаментозних і немедикаментозних засобів з метою профілактики ранової інфекції в акушерстві // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1999. — № 3. — С. 69–71.
- Тарашвілі О.Г. Лікування ранової інфекції в акушерстві // Український науково-медичний молодіжний журнал. — 1999. — № 1–2. — С. 89–91.
- Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремезова И.И., и др. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 3–8.
- Щекина Е.Г. Роль цитокинов в развитии воспалительных заболеваний / Е.Г. Щекина, Е.Н. Коваленко // Украинський біофармацевтичний журнал. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 25–27.
- Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Зупанец И.А. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов / В кн.: Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство (Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца). — К.: МОРИОН, 2000. — С. 6–12.
- Dinarello C.A. Blocking IL-1 in systemic inflammation / C.A. Dinarello // JEM. — 2005. — V. 201, № 9. — P. 1355–1359.
- Kolaczowska E. Cyclooxygenases I. Role in Inflammation // Cell Biology. — 2002. — № 29. — P. 533–554.
- Kolaczowska E. Cyclooxygenases II. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Their Inhibitor // Cell Biology. — 2002. — № 29. — P. 555–578.
- Roraris M, Miralles J, Baer G.A. Diclofenac vs Indomethacin given as IV infusion their effect on hemodynamics and beeding time. Annals of Clin Research 1985; 17: 308–9.

Коррекция вагинального дисбиоза с преимущественно микотическим компонентом накануне срочных самопроизвольных родов

М.Е. Шляпников¹, Г.Н. Кривошеева², О.В. Бренерова², И.С. Кияшко¹, И.А. Панина²

¹ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

²ММУ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», г. Самара

В акушерской практике прослеживается четкая тенденция к увеличению числа пациенток с инфекционными заболеваниями нижнего отдела полового тракта, в частности – бактериальным вагинозом и кандидозной инфекцией. Последние два заболевания зачастую объединяют в понятие «дисбиоз влагалища», который можно определить как полимикробный инфекционный синдром, представляющий собой патологию экосистемы влагалища, вызванную дисбалансом, проявляющимся уменьшением количества ферментирующих лактобактерий с одновременным увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов.

Внедрение современных технологий в клиническую микробиологию позволило существенно расширить представления специалистов и наглядно продемонстрировать, что отрицательное воздействие эндогенных и экзогенных факторов на микрофлору биотопов макроорганизма различной локализации, в том числе влагалища, ведет к развитию разнообразных патологических процессов как воспалительного, так и невоспалительного генеза. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике, терапии и профилактике дисбиозов влагалища, их частота продолжает оставаться высокой [5, 8, 11, 15, 17].

Одной из важных причин этого является рост числа иммунодефицитных состояний, наблюдаемый на фоне ухудшения экологической обстановки, нерационального питания, стрессов, «бума самодиагностики и самолечения» с бесконтрольным применением лекарственных средств, в первую очередь, антибиотиков. Многие авторы [2, 9, 16], изучавшие различные механизмы вагинального кандидоза, подчеркивают, что грибы рода *Candida* нередко участвуют в различных микробных ассоциациях и могут являться маркерами воспалительных заболеваний мочеполовых органов. Весьма актуально, что, по мнению D.A. Eschenbach (2004), сам факт клинической манифестации микотического поражения влагалища на фоне беременности, следует классифицировать как «осложненный» вариант грибкового поражения половых органов.

Следует отметить, что манифестация кандидозной инфекции на фоне уже имеющегося инфекционного процесса влагалища усугубляет течение последнего и затрудняет лечение. Таким образом, формируется своеобразный порочный круг: кольпиты любой этиологии способствуют активации вульвовагинального кандидоза, который, в свою очередь, осложняет течение и лечение кольпита, обусловленного бактериально-вирусной инфекцией [1, 9].

Традиционными подходами к лечению вагинальных дисбиозов следует признать различные методы, основанные на стадийности проводимого лечения и базирующиеся на понятиях коррекции, элиминации и восстановления влагалищного биотопа [4, 6, 13]. Однако практическое использование подобной схемы невозможно в условиях дефицита времени на фоне доношенной или близкой к доношенной беременности.

Несмотря на то что в настоящее время акушеры-гинекологи имеют в своем арсенале широкий спектр различных антимикотических препаратов, четкая тенденция к увеличе-

нию числа заболеваемости кандидозной инфекцией у беременных служит поводом для поиска новых методов лечения и новых эффективных фармакологических препаратов, оправдан поиск антимикотиков с максимально широким спектром фунги- и бактерицидного действия на все виды грибов рода *Candida* (включая «*non albicans*»-варианты), другие патогенные дрожжевые грибы и ассоциированную с вагинальным дисбиозом грамположительную флору.

В ходе исследований последних лет [5] обращают внимание на высокую эффективность применения антимикотика нового поколения – сертаконазола (торговое название «Залаин»), представляющего собой производное бензотрифена и имидазола, выпускаемого в форме вагинальных суппозиторий. По механизму действия сертаконазол оказывает не только фунгистатическое, но и фунгицидное действие на возбудителя. В отличие от других противогрибковых агентов минимальная фунгицидная концентрация (MFC) сертаконазола максимально приближена к минимальной ингибирующей концентрации (MIC) – обе находятся в пределах терапевтической дозы.

Противогрибковые свойства сертаконазола определяют его новой химической структурой: 3,7-двузамещенный бензотрифен, один из радикалов которого содержит хлор, а другой – хорошо известную азоловую группировку. Сертаконазол (7-хлор-3-[1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-этоксиметил]-бензо[б]трифен) обладает самым широким спектром действия в отношении практически всех патогенных грибов, включая резистентные к другим азолам штаммы. Основными высокочувствительными к сертаконазолу микроорганизмами являются *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. kruzei* и *C. parapsilosis*, *Torulopsis*, *Trichosporon* и *Malassezia*, грамположительные бактерии (стафилококки и стрептококки) и различные виды трихомонад. Особую актуальность представленный спектр действия препарата придает факту нарастания резистентности наиболее частых штаммов *Candida* при различных вариантах инфекционной патологии репродуктивной системы у женщин [7, 10, 12].

При изучении всасывания установлено, что сертаконазол обладает способностью легко проникать в слизистые оболочки, в то время как системное всасывание препарата незначительно и не создает определяемых концентраций вещества в крови человека. Последнее обстоятельство обусловлено высокой липофильностью сертаконазола, вследствие введения в его структуру бензотрифена, значительно укрупнившего молекулу азола, что не позволяет препарату проникать через базальные мембраны эпителия.

Одним из ключевых механизмов действия сертаконазола, наряду с фунгицидным и фунгистатическим эффектами, является способность сертаконазола ингибировать диморфную трансформацию гриба. *C. albicans* является диморфным грибом и существует в двух легко идентифицируемых формах: в дрожжеподобной или в филаментозной формах (гифы или мицелиарные формы). Именно мицелиарные формы игра-

ют определяющую патогенетическую роль на начальном этапе инвазии гриба вглубь эпителия. Поскольку эта форма гриба необходима для начала процесса его инвазии, сертаконазол действует за счет устранения или ослабления одного из механизмов патогенеза кандидозной инфекции. Кроме того, на экспериментальной модели с использованием кротового масла, описан прямой противовоспалительный эффект препарата [14].

Таким образом, сертаконазол является новым оригинальным антимикотиком, сочетающим в себе фунгицидное, фунгистатическое действие в сочетании с ингибированием диморфной трансформации гриба. Наличие бактериостатического эффекта по отношению к наиболее значимым инфектам влагалищного биотопа и прямое противовоспалительное действие являются дополнительными аргументами в пользу выбора сертаконазола при состояниях вагинального дисбиоза с преимущественным микотическим компонентом.

Цель исследования – оценить эффективность локального применения сертаконазола у беременных с нарушением биоценоза влагалища с преимущественно микотическим поражением накануне срочных самопроизвольных родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено в группе 30 беременных, объединенных по следующим критериям: первородящие с доношенной беременностью, родоразрешенные *per vias naturalis*, наличие верифицированного генитального кандидоза, ассоциированного с бактериальным вагинозом, структурные изменения шейки матки, соответствующие понятию «зрелая» шейка матки, отсутствие хронической генитальной инфекции, передаваемой половым путем во время настоящей беременности, информированное добровольное согласие пациентки принять участие в исследовании. Режим применения сертаконазола 300 мг («Залаин» овули) – двукратно по 1 овуле с интервалом 48 ч во влагалище. Оценку эффективности терапии проводили через 48–72 ч после последнего применения препарата и при выписке родильницы из родильного дома. Критерием эффективности являлись отсутствие клинической картины вагинального дисбиоза, отсутствие диагностических критериев заболевания при анализе микроскопической картины мазка из заднего свода влагалища.

При анализе жалоб у беременных исследуемой группы выявлено, что большинство пациенток беспокоит наличие выделений из половых путей (60%), выделения с неприятным запахом (20%), наличие зуда, жжения в области вульвы и промежности (20%). До лечения у беременных с кандидозной инфекцией, сочетанной с вагинальным дисбиозом, при осмотре влагалища и шейки матки в зеркалах выделения носили следующий характер: обильные (60%), жидкие (30%) или пенистые (20%), серо-белые (40%) или «молочного цвета» (50%), с неприятным запахом (60%), у 3 женщин из 30 (10%) при осмотре характер выделений был расценен как норма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении микроскопии влагалищных выделений у исследуемой группы беременных до лечения, кроме диагностически значимого критерия – обнаружение мицелия гриба (100% случаев), в 20% мазков выявлено большое количество лейкоцитов, в 60% – коккобациллярная флора, в 80% – в мазке «ключевые клетки», в 40% случаев – смешанная флора. Аминотест у всех пациенток до лечения был положительным.

Спустя 48–72 ч после повторного применения сертаконазола, накануне родоразрешения, на фоне отсутствия каких-либо жалоб на патологический характер выделений у беременных, мицелия гриба не обнаружено ни в одном случае, у 90% пациенток влагалищная флора состояла только из лактобактерий, лактобактерии с единичными кокками выявлены у 10% беременных. В 90% случаев в контрольных вагинальных мазках лейкоциты были единичные, большого количества лейкоцитов не отмечалось. «Ключевые клетки» в вагинальных мазках отсутствовали, аминотест во всех случаях был отрицательным.

На момент выписки родильниц исследуемой группы из родильного отделения, при условии отсутствия жалоб, только в одном случае (3,3%) при микроскопии вагинального отделяемого выявлен мицелий гриба, у остальных родильниц мазки соответствовали микроскопической картине восстанавливающегося вагинального биоценоза после срочных самопроизвольных родов [4].

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлена высокая эффективность локального применения сертаконазола накануне срочных самопроизвольных родов у первородящих с микотической инфекцией влагалища, ассоциированной с бактериальным вагинозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бактериальный вагиноз. Информационно-методическое письмо / В.И. Краснопольский, Л.С. Логотова, О.Ф. Серова и др. – М., 2005. – 20 с.
2. Буданов П.В., Баев О.Р., Пашков В.М. Нарушения микроценоза влагалища // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2005. – Т. 4, № 2. – С. 78–89.
3. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Методы профилактики, лечения и подготовки женщин с нарушениями микроценоза влагалища к родоразрешению и гинекологическим операциям // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004. – Т. 3, № 2. – С. 39–42.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб., 2001. – 363 с.
5. Кира Е.Ф., Муслимова С.З., Гамирова Е.В. и др. Оптимизация терапии острого урогенитального кандидоза у гинекологических больных / В сб. Материалов 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 420–421.
6. Кондулукова И.А., Балмасова И.П., Билев А.Е. Патогенетическая программа лечения бактериального вагиноза / Антибактериальная терапия инфекционной патологии репродуктивной системы женщины / Под ред. профессора О.И. Линева. – Самара, 1999. – С. 113–118.
7. Кудрина М.И., Маликов В.Е., Жарикова Н.Е., Бурова А.А. Вульвовагинальный кандидоз в клинической больнице // Акушерство и гинекология, 2005, № 1. – С. 38–40.
8. Радзинский В.Е., Ордянц И.М. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с бактериальным вагинозом // Гинекология, 2006. – Т. 8, № 1. – С. 2–3.
9. Мальцева Л.И., Гилязова Э.Э. Особенности течения кандидозной инфекции у больных с дистрофическими заболеваниями вульвы / В сб. Материалов 9 Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 452–453.
10. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Юрасова Е.А. Рецидивирующий вагинальный кандидоз // Акушерство и гинекология, 2005. – № 3. – С. 41–42.
11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции. – М., 2003. – 140 с.
12. Шляпников М.Е. Вагинальные дисбиозы / Учебное пособие. – Самара, 2008. – 98 с.
13. Шляпников М.Е., Жестков А.В., Арутюнян К.Н., Решетникова В.П., Карпушина Е.Ю. «Проблемные» грамположительные микроорганизмы как возбудители вульвовагинальных инфекционных осложнений // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2008. – Т. 7, № 4. – С. 53–57.
14. Agut J. // Meth Find Clin Pharmacol, 1996; 18 (4): 233–234.
15. Culligan P.J., Kubik K., Murphy M. et al. // Amer.J.Obstet.Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 422–425.
16. Eschenbach D.A. // New England Journal of medicine. – 2004. – Vol. 9. – P. 851–852.
17. Klebanoff M.A., Hillier S.L., Macpherson C.A. et al. // Amer.J.Obstet.Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 470–477.

СЕРТАКОНАЗОЛ

Залайн

инновационное лечение
вульвовагинального кандидоза



**ЗАЛАЙН® – 1 ОВУЛЯ БЫСТРО И БЕЗ РЕЦИДИВОВ
УСТРАНЯЕТ ЗУД И ВЫДЕЛЕНИЯ ПРИ
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ
БЛАГОДАРИ ТРОЙНОМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ**

Реклама лекарственного средства.
Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией, которая прилагается к упаковке.
Представительство "Эгис Нюрт." в Украине:
03680, г. Киев, ул. Машиностроительная, 44, тел./факс: (044) 247-41-01



Морфологічна та імуногістохімічна характеристика плацент жінок із різним йодним забезпеченням під час вагітності

С.О. Герзанич², Т.Д. Задорожна¹, В.Є. Дашкевич¹

¹Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, м.Київ

²Ужгородський національний університет

Представлені результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження плацент свідчать про існування низки закономірностей, які характеризують взаємодію системи йодно-тиреоїдного гомеостазу вагітних та структурних особливостей тканини плаценти у процесі трансплацентарного обміну в умовах різного йодного забезпечення. Виявлені морфологічні ознаки характеризуються більшою вираженістю експресії VEGF, її інтра- та периваскулярною поширеністю в середніх і термінальних ворсинках, а також проліферацією у синцитії ворсин з утворенням «бруньок» у ворсинах, що є складовою компенсаторної реакції у тканині плаценти. Встановлено, що важливою умовою реалізації компенсаторного резерву плацентарної тканини в умовах обмеженого надходження йоду або тиреоїдної патології є своєчасне забезпечення еутиреоїдного стану організму вагітної.

Ключові слова: дефіцит йоду, судинно-ендотеліальний фактор росту, морфологічна характеристика плаценти.

Успішна імплантація, плацентація та весь подальший перекіс вагітності вимагають скоординованого і регульованого розвитку та адаптації судинної сітки по обидва боки плодово-плацентарного бар'єра. Через необхідність збільшення кровопостачання судинна система матки і ендометрія зазнає адаптаційних змін, які полягають у вазодилатації, підвищенні проникності судинної стінки, а також у розвитку і дозріванні нових судин [12]. Недостатня активність зазначених процесів разом із порушенням ремоделювання судин пов'язані з високими показниками перинатальної захворюваності і смертності у зв'язку зі збільшенням частоти самовільних абортів, прееклампсії та затримки розвитку плода.

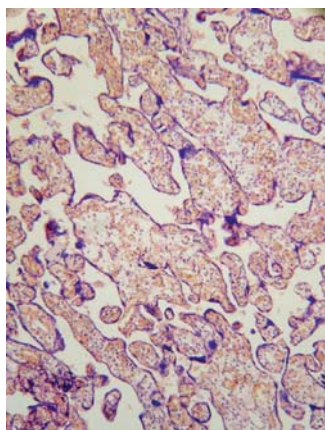
Характер структурних і функціональних змін плаценти, спричинених дефіцитом йоду, є наслідком поєданого впливу як екзогенних (екологічних, інфекційних), так і внутрішніх чинників, зумовлених гестаційним процесом, або ж екстрагенітальною патологією. Серед факторів, здатних прямо або опосередковано впливати на формування структури та функціональну активність плаценти, залежно від ступеня йодного забезпечення організму вагітної, слід виділити найбільш значущі і доведені, а саме: зумовлені впливом тиреотропного гормону (ТТГ) на продукцію факторів росту, високою дейодиназною активністю плаценти в умовах дефіциту йоду, ТТГ-індукованою зміною продукції хоріонічного гонадотропіну людини (ЛХГ).

Вплив ТТГ на продукцію факторів росту, джерелом яких у плаценті є клітини трофобласта, ендотеліоцити, клітини стромы і плацентарні макрофаги, можна вважати одним із регуляторів взаємодії між гіпофізарно-тиреоїдною системою і плацентою. Доведеним фактом є вплив ТТГ на продукцію VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор росту ендотелію судин) за участю протеїнкінази C in vitro та in vivo, навіть в екстраіреїдних тканинах [7, 11]. При цьому, за даними F. Sorvillo та співавторів [11], висока концентрація

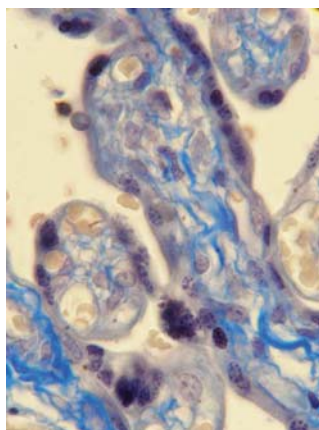
ТТГ сприяє пригніченню продукції VEGF. Згідно з результатами досліджень J.E. Dumont і співавторів [5], ТТГ in vivo та in vitro стимулює, а йодид пригнічує проліферацію клітин щитоподібної залози (ЩЗ). Здатність високих концентрацій йодиду впливати на експресію ангіогенних факторів підтверджується зниженням продукції VEGF-A, VEGF-B і фактора росту плаценти, а також збільшенням експресії потенційних антиангіогенних факторів. Така взаємодія проангіогенних і антиангіогенних факторів може, на думку E. Yamada і співавторів [14], частково пояснити йодіндуковане сповільнення тиреоїдного кровотоку. Авторами виявлено також здатність ТТГ до стимуляції експресії тиреоглобуліну, пероксидази, натрій-йодистого симпортеру, VEGF-A, VEGF-B і фактора росту плаценти, зі зменшенням при цьому продукції VEGF-C у два рази.

Іншим важливим механізмом взаємодії системи йодно-тиреоїдного гомеостазу і ангіогенезу є ТТГ-індукована зміна продукції ЛХГ, зумовлена їх значною структурною спорідненістю. Зазначені молекулярні відповідності – частина ендокринної концепції, що має назву „синдром надлишку”, згідно з якою тиреостимулювальну активність ЛХГ у вагітних можна пояснити відповідністю як між молекулами ЛХГ і ТТГ, так і їхніми рецепторами [15]. За допомогою „механізму надлишку” ЛХГ активує аналогічну частину рецептора ТТГ фолікулярних клітин ЩЗ, задіюючи внутрішньоклітинні медіатори типу циклічних нуклеотидів – цАМФ [9]. Важливість паракринного ефекту ЛХГ на децидуалізацію, ремоделювання тканин, імплантацію, а також васкуляризацію та ангіогенез, продемонстрували результати P. Licht і співавторів [6, 10], згідно з якими призначення ЛХГ індукує значну стимуляцію VEGF і MMP-9 (регулятор ремоделювання тканини), що дає змогу впливати на ступінь інвазії трофобласта. Також призначення ЛХГ in vivo знижує опір судин матки та ослаблює вазоконстрикторний вплив ейкозаноїдів in vitro [13]. У низці робіт пропонується розглядати ЛХГ як окремий ангіогенний фактор [16]. Так, непрямий вплив ЛХГ на ангіогенез на підставі збільшення експресії VEGF в присутності ЛХГ був представлений в роботі S. Berndt і співавторів [3].

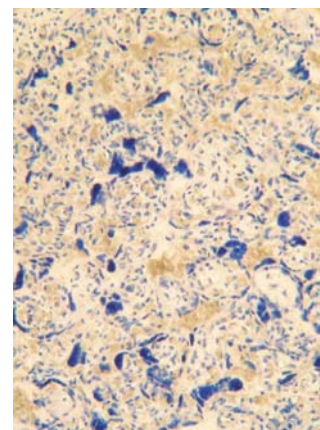
Таким чином, одним із важливих компонентів, що забезпечують зв'язок між системою йодно-тиреоїдного гомеостазу і структурно-функціональними характеристиками плаценти є система регуляторів росту тканин. У першу чергу це стосується каскаду VEGF, який складається із низки взаємопов'язаних сигналів, що запускають ангіогенез. При цьому, продукція VEGF може бути індукована як окремими патофізіологічними процесами (гіпоксією), так і дією інших проангіогенних факторів, зокрема β -FGF (фактор росту фібробластів) і EGF (епідермальний ростовий фактор). Взаємодія проангіогенних та антиангіогенних факторів у процесі гестації дозволяє забезпечити адекватний розвиток судинної сітки плаценти. З іншого боку, порушення балансу даних факторів призводить до структурних змін, які характеризуються недостатністю формування судинного русла з



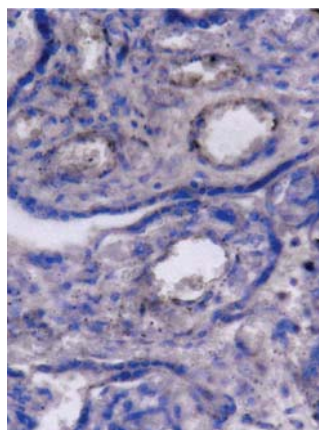
Мал. 1. Група II. Переважання ворсинок із набряком строми; збільшення кількості синцитіальних «вузликів». Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100



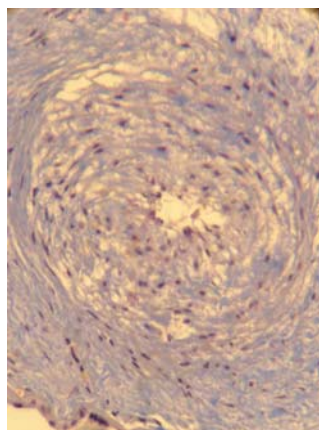
Мал. 2. Група II. Формування колагенових волокон у стромі термінальних і середніх ворсинок. Забарвлення трихромом за Масоном. Збільшення x400



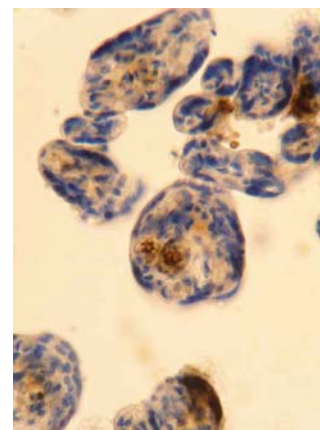
Мал. 3. Група III. Нерівномірна експресія VEGF у ворсинках хоріона. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод із МКАТ до VEGF. Збільшення x100



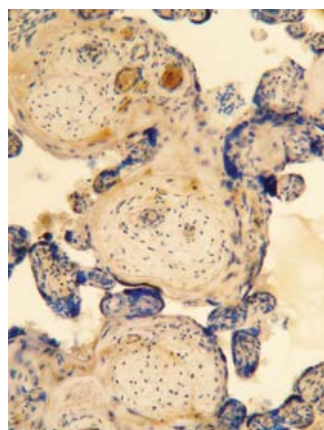
Мал. 4. Група III. Експресія VEGF у стінці фетальних судин. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод із МКАТ до VEGF. Збільшення x200



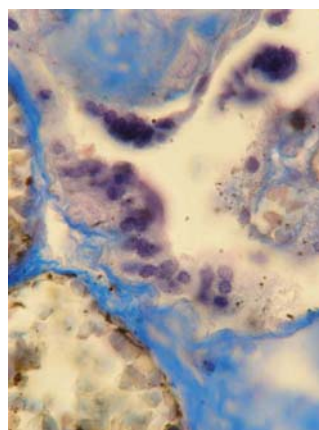
Мал. 5. Група III. Артерія замикального типу в ворсинці хоріона. Забарвлення трихромом за Масоном. Збільшення x400



Мал. 6. Група III. Виражена експресія МКАТ до VEGF у більшості судин середніх і термінальних ворсин. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод із МКАТ до VEGF. Збільшення x100



Мал. 7. Група III. Виражена експресія МКАТ VEGF в окремих судинах ворсин поряд із відсутністю експресії (дисхроноз). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод із МКАТ до VEGF. Збільшення x100



Мал. 8. Група III. Компенсаторні реакції в синцитії ворсинок хоріона з утворенням «бруньок». Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод із МКАТ до VEGF. Збільшення x400

порушенням функції ендотеліальних клітин і розвитком гіпоксії, що клінічно виражається ознаками плацентарної недостатності.

Мета дослідження: вивчення структурно-функціональних змін плацентарного бар'єра, в тому числі пов'язаних із впливом ангіогенних факторів у жінок із різним йодним забезпеченням на підставі дослідження морфологічних особливостей та експресії судинно-ендотеліального фактора росту в тканині плаценти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження плацент 32 жінок з різним йодним забезпеченням. I групу (контрольну) склали 10 жінок із нормальним йодним забезпеченням і еутиреозом під час вагітності без акушерської та екстрагенітальної патології (йодурія > 100 мкг/л), II групу склали 11 жінок із недостатнім йодним забезпеченням і гіпотироксинемією під час вагітності; III групу склали 11 жінок із різним йодним забезпеченням під час вагітності і діагностованою екстрагенітальною патологією на тлі еутиреозу.

Проводили органомерію плацент, макроскопічно оцінювали плоду та материнську поверхні, плідні оболонки, пупковий канатик. Загальногістологічне дослідження проводили за стандартною схемою: фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну і вирізали шматки з центральної, парacentральної і крайової зон із подальшою заливкою у формаліні та забарвленням гематоксилін-еозином і пікрофусцином за Ван-Гізеном, а також трихромом за Масоном. Для дослідження експресії VEGF застосовано непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (Monoclonal Mouse Antibody to Human VEGF, clone VG1, immunogen BALB/C; Emergo Europe, Netherlands).

Забезпеченість організму вагітних йодом досліджували шляхом визначення його концентрації в сечі за сертифікованою методикою Gutte-Kuntz в модифікації Dunn у різні гестаційні терміни. Недостатнім йодне забезпечення вагітної вважали при показнику йодурії < 100 мкг/л. Оцінка функціонального стану ЩЗ проводилася шляхом визначення концентрації в сироватці крові ТТГ, вільного тироксину (fT4) імуноферментним методом в динаміці вагітності.

Статистичне оброблення отриманих результатів проведено за допомогою програми статистичного аналізу AnalystSoft, BioStat Professional 2007, версія 3.8.0.0. (<http://www.analystsoft.com/ru/>), а також програм Microsoft Excel for Windows XP, і Microcal Origin, Version 4.00.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок склав $25,5 \pm 1,48$ року, достовірних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$). Розподіл між першо- і повторновагітними характеризувався достовірним ($\chi^2=3,19$; $p=0,001$) переважанням першовагітних у клінічній групі I порівняно із групами II і III. Різниця частоти гіперплазії ЩЗ серед обстежених I і II груп, яка відповідно становила 33,3% і 75,0% ($\chi^2=4,14$; $p=0,001$), свідчить про зв'язок між даним показником і ступенем йодної забезпеченості під час вагітності. Пологи проходили як через природні шляхи, так і шляхом кесаревого розтину (один випадок) у терміні 42 тиж. Усі новонароджені народилися у задовільному стані. Маса тіла новонароджених коливалася у межах 2650–4050 г.

Структура екстрагенітальної патології у обстежених вагітних була представлена в основному тиреоїдною патологією, а саме дифузним еутиреоїдним зобом у стадії медикаментозної компенсації, в тому числі після оперативного лікування, а також клінічно маніфестними порушеннями функції ЩЗ (гіпотиреоз, тиреотоксичний зоб). Серед іншої

патології у вагітних даної групи слід відзначити анемію, гестаційну гіпертензію, а також їх поєднання.

Маса досліджених плацент коливалася у межах 390–520 г. Гістологічно у плацентах II, III груп у порівнянні з контролем було виявлено загальнопатологічні зміни, які були представлені розладами кровообігу і характеризувалися повнокрів'ям, стазами в судинах ворсинок усіх калібрів, а також наявністю безсудинних ворсинок. Децидуальна оболонка містила вогнища нерівномірного набряку, а також скупчення децидуальних клітин, в основному дрібних із округлим ядром, в стромі поодинокі судини. Відзначалися мікроембріальні крововиливи безпосередньо під децидуальну оболонку у міжворсинчастий простір. Поряд із цим, привертає увагу набряк у стромі оболонок посліду, нерівномірність просвітів судин артеріального типу в пупковому канатіку.

У ворсинчастому хоріоні виявлено переважання вогнищ із набряком стромы, зменшенням кількості синцитіо-капілярних мембран. Виявлено також вогнища із компенсаторно-приспосувальними реакціями, зокрема із збільшенням кількості синцитіальних «вузликів» у ворсинках (мал. 1). У термінальних і первинно склерозованих ворсинках виявлено ознаки формування окремих або ж груп колагенових волокон із їх нерівномірним потовщенням (мал. 2).

Імуногістохімічна експресія МКAT до VEGF була нерівномірною (0–1 бал) як у стромі навколо фетальних судин (мал. 3), так і в ендотеліальних структурах (мал. 4). При цьому, виявлено характерні зміни у жінок групи III з рівнем йодурії > 100 мкг/л, які полягали у поширенні «старіння» у всіх зразках, що виражено у зміні децидуальної оболонки з її витонченням, збільшенням і потовщенням лінії Нітабух; приєднанням до децидуальної оболонки фібриноїдних мас із замукованими в них афункціональними ворсинками. Відзначено поширений фіброз-склероз стромы ворсинчастого хоріона із вираженою фуксинофілією стромы і периваскулярним фіброзом стінки судин, вогнищами ангіодисплазій.

Окрім змін у судинах в даній групі спостережень (> 100 мкг/л) виявлено великі вогнища «склеювання» ворсинок із ділянками проліферації синцитіальних «вузликів». Також, одним із показників вираженості «старіння» плаценти є наявність множинних вогнищ відкладення кальцифікатів у міжворсинчастий простір і строму ворсинок.

Зміни у судинах також виявлені у середніх ворсинках хоріона із наявним звуженням просвіту судин. У частині ворсинок виявлено периваскулярне фіброзування оточуючих великих жмутьків колагенових волокон. Подібні морфологічні ознаки, що характеризують поширене «старіння» досліджених зразків даної групи спостережень (> 100 мкг/л), на нашу думку, можуть бути зумовлені більшим гестаційним терміном на момент пологів, а також випадком переносування вагітності серед жінок із достатнім йодним забезпеченням.

Суттєві відмінності у структурі плацентарного бар'єра, виявлені у III групі жінок із різним йодним забезпеченням та екстрагенітальною патологією, враховуючи патогенетичну та епідеміологічну спорідненість, у більшості випадків можна охарактеризувати як мікроелементоз (дифузний зоб, анемія вагітних). Так, у зразках даної групи спостерігали елементи більш вираженого склерозування, фіброзу стромы ворсин усіх калібрів у порівнянні з контролем. Також виявлені зміни стосувалися однієї з важливих ланок плацентарного бар'єра – синцитіального покриву ворсин, де спостерігали дистрофію вогнища некрозу зі зникненням ядер, десквамацію епітелію із заміщенням фібриноїдом, поряд із якими були присутні вогнища проліферації синцитію компенсаторного характеру.

Найбільш значущі зміни виявлені у фетальних судинах ворсин переважно середнього та інших калібрів із різним по-

товщенням їх стінок та наявністю судин замикального типу (мал. 5). Характерною є комбінація ворсинок із центральним розташуванням судин та відсутністю синцитіокапілярних мембран.

Особливо чітко зазначені зміни виявляються у зразках, де була діагностована анемія вагітних у поєднанні із гестаційною гіпертензією. При цьому імуністохімічне дослідження експресії VEGF виявило її нерівномірний характер розподілу: від ділянок різко вираженої експресії в окремих судинах до практично повної її відсутності (мал. 6).

Імуністохімічно експресія МКАТ до VEGF була більш вираженою (3 бали) і поширеною навколо судин (мал. 7) та у їх стінці в середніх і термінальних ворсинках (див. мал. 6), що пов'язано із проявом компенсації, спрямованої на покращання процесів трансплацентарного обміну.

Також про вираженість компенсаторно-приспосувальних реакцій свідчать виявлені ознаки компенсації в синцитії ворсин з його проліферацією і утворенням «бруньок» у ворсинах (мал. 8).

Таким чином, аналіз морфологічних і імуністохімічних досліджень плацентарного бар'єра обстежених жінок із різною йодною забезпеченістю під час вагітності виявив структурні зміни в першу чергу материнської частини плаценти, тобто децидуальної оболонки, які характеризуються витонченням у вогнищах некрозу децидуальної оболонки, мікрокрововиливів. Окрім цих змін, які є характерними для загальнопатологічних процесів (розлади кровообігу, дистрофія, склероз строми ворсин), відзначалися значні структурні особливості стінки фетальних судин із нерівномірною експресією VEGF, який характеризувався низькою експресією порівняно із контролем. Значне збільшення експресії VEGF виявлено у плацентах жінок III групи, в стінках судин, периваскулярно, що свідчить про вираженість компенсаторно-приспосувальних реакцій, спрямованих на покращання процесів трансплацентарного обміну. Це підтверджується також компенсацією в синцитії ворсин з його проліферацією і утворенням «бруньок» у ворсинах.

Беручи до уваги, що на ранніх етапах розвитку тканина плаценти продукує більшу кількість проангіогенних факторів порівняно із III триместром вагітності, виявлена зменшена експресія VEGF, на нашу думку, є більшою мірою наслідком недостатньої дії проангіогенних процесів у період плацентації, ніж надмірної активності антиангіогенних факторів, призначених активувати процеси формування архітекtonіки судинного русла, в тому числі шляхом індукції апоптозу [4]. З іншого боку, особливості локалізації даних факторів у тканині плаценти на різних етапах її розвитку дають підстави розцінювати імуністохімічну реакцію VEGF у синцитії ворсин як прояв компенсаторної активації процесів ангіогенезу, враховуючи, що до кінця III триместру проангіогенні фактори переважно експресуються клітинами синцитіотрофобласта, строю ворсин і ендотеліальними клітинами судин ворсин, забезпечуючи, таким чином, підтримання існуючої структури судинного русла і збільшуючи життєздатність клітин плаценти [1, 8].

Враховуючи, що в даній групі жінок мова ведеться про тиреоїдну патологію переважно в стадії медикаментозної компенсації протягом майже усього терміну гестації, можна зробити висновок про те, що своєчасне досягнення еутиреоїдного функціонального стану ІІІ є визначальним у процесі формування компенсаторно-приспосувальних реакцій в тканині плаценти порівняно із ступенем йодної забезпеченості, враховуючи різний ступінь йодурії у жінок III групи з екстрагенітальною патологією.

ВИСНОВКИ

Морфологічні особливості плаценти жінок із різною йодною забезпеченістю під час вагітності виявили низку особливостей, які свідчать про існування механізмів захисту плода від патогенного впливу факторів, зумовлених дефіцитом йоду і супутньою тиреоїдною патологією. Такими ознаками збереження компенсаторної здатності тканини плаценти є: більша вираженість імуністохімічної експресії МКАТ до VEGF і її інтра- та параваскулярна поширеність у середніх і термінальних ворсинках; проліферація в синцитії ворсин з утворенням «бруньок» у ворсинах.

При цьому, пріоритетною умовою, яка сприяє збереженню компенсаторних властивостей, ми вважаємо досягнення еутиреозу як інтегральної характеристики функціонального стану тиреоїдної системи в тому числі в умовах різної йодної забезпеченості організму вагітної. Іншими словами, достатній рівень йодної забезпеченості без досягнення еутиреоїдного функціонального стану тиреоїдної системи не є самостійним фактором, що сприяє забезпеченню компенсаторно-приспосувальних реакцій у тканині плаценти, спрямованих на покращання процесів трансплацентарного обміну. Враховуючи, що морфологічне підґрунтя компенсаторно-приспосувальних реакцій формується здебільшого у період плацентації і на цей момент вже вимагає досягнення еутиреоїдного стану, планування профілактичних заходів, спрямованих на ліквідацію негативного впливу дефіциту йоду на формування плаценти, вимагає урахування також часу, необхідного для включення йоду у синтез тиреоїдних гормонів. Це свідчить про важливість прекоцепційної підготовки жінок у профілактиці перинатальної патології, зумовленої порушенням йодно-тиреоїдного гомеостазу.

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика плацент у женщин с разной йодной обеспеченностью во время беременности

С.О. Герзанич, Т.Д. Задорожная, В.Е. Дашкевич

Представленные результаты морфологического и иммуногистохимического исследования плаценты свидетельствуют о существовании ряда закономерностей, характеризующих взаимодействие системы йодно-тиреоидного гомеостаза беременных и структурных особенностей ткани плаценты в процессе трансплацентарного обмена в условиях различного йодного обеспечения. Обнаруженные морфологические признаки характеризуются большей выраженностью экспрессии VEGF и его интра- и периваскулярной распространенностью в средних и терминальных ворсинках, а также пролиферацией в синцитии ворсин с образованием «почек» в ворсинах, что является частью компенсаторной реакции в ткани плаценты. Установлено, что важным условием реализации компенсаторного резерва плацентарной ткани в условиях ограниченного поступления йода или тиреоидной патологии является своевременное обеспечение эутиреоидного состояния организма беременной.

Ключевые слова: дефицит йода, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, морфологическая характеристика плаценты.

Morphological and immunohistochemical characteristics of placentas from women with varying iodine level during pregnancy

S.O. Gerzanich, T.D. Zadorozhna, V.E. Dashkevich

The results of morphological and immunohistochemical study of placentas showed the existence of a number of laws that characterize the interaction of iodine-thyroid homeostasis and structural features of placental tissue in the transplacental exchange in conditions of different iodine supply. Morphological signs of a higher expression of VEGF and the intensity of intra- and paravascular prevalence in middle and terminal villi and proliferation in placenta syncytium with the formation of «buds» in the placenta, which is part of a compensatory reac-

tion in placental tissue. Established that an important condition of compensatory reserve placental tissue in a limited get the iodine or thyroid diseases is timely provision of euthyreoid condition.

Key words: *iodine deficiency, vascular endothelial growth factor, morphological characteristics of placenta.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов Д.И. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты [Текст] / Д.И. Соколов, А.В. Колобов, М.В. Лесничая [и др.] // Медицинская Иммунология. — 2008. — Т. 10, № 4–5. — С. 347–352.
2. Baergen R.N. Manual of Pathology of the Human Placenta / Rebecca N. Baergen. — NY.: Springer, 2011. — XIV. — 540 p. — (2nd Edition).
3. Berndt S. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium / S. Berndt, S. Perrier d'Hauterive, S. Blacher // The FASEB Journal. — 2006. — Vol. 20. — P. 2189–2198.
4. Charnock Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation / D.S. Charnock Jones, P. Kaufmann, T.M. Mayhew // Placenta. — 2004. — Vol. 25. — P. 103–113.
5. Dumont J.E. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors / J.E. Dumont, F. Lamy, P. Roger, C. Maenhaut // Physiol Rev. — 1992. — Vol. 75, № 3. — P. 667–697.
6. Fluhr H. Human chorionic gonadotropin stimulates matrix metalloproteinases-2 and -9 in cytotrophoblastic cells and decreases tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, and -3 in decidualized endometrial stromal cells / H. Fluhr, D. Bischof-Islami, S. Krenzer [et al.] // Fertil. Steril. — 2008. — Vol. 90, № 4. — P. 1390–1395.
7. Hoffmann S. Thyrotropin (TSH)-induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells in vitro: evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis-stimulating growth factors / S. Hoffmann, L.C. Hoffbauer, V. Scharrenbach [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 12. — P. 6139–6145.
8. Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy / P. Kaufmann, T.M. Mayhew, D.S. Charnock-Jones // Placenta. — 2004. — Vol. 25, № 2–3. — P. 114–126.
9. Kosugi S. TSH receptor and LH receptor / S. Kosugi, T. Mori // Endocr. J. — 1995. — Vol. 42, № 5. — P. 587–606.
10. Licht P., 1998. Novel insights into human endometrial paracrinology and embryo-maternal communication by intrauterine microdialysis / P. Licht, A. Losch, R. Dittich [et al.] // Hum. Reprod. — Vol. 42, № 5. — P. 587–606.
11. Sorvillo F. Recombinant Human Thyrotropin Reduces Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients Monitored for Thyroid Carcinoma Even in the Absence of Thyroid Tissue / Sorvillo F., Mazziotti G., Carbone A. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2003. — Vol. 88, № 10. — P. 4818–4822.
12. Torry D.S. Angiogenesis in implantation / D.S. Torry, J. Leavenworth, M. Chang [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. — 2007. — 24, № 7. — P. 303–315.
13. Toth P. Clinical importance of vascular LH/hCG receptors-a review / P. Toth, H. Lukacs, G. Gimes [et al.] // Reprod. Biol. — 2001. — Vol. 1, № 2. — P. 5–11.
14. Yamada E. Iodide inhibits vascular endothelial growth factor-A expression in cultured human thyroid follicles: a microarray search for effects of thyrotropin and iodide on angiogenesis factors / E. Yamada, K. Yamazaki, K. Takano [et al.] // Thyroid. — 2006. — Vol. 16, № 6. — P. 545–554.
15. Yoshimura M. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin / M. Yoshimura, J.M. Hershman // Thyroid. — 1995. — Vol. 5, № 5. — P. 425–434.
16. Zygmunt M. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor / M. Zygmunt, F. Herr, S. Keller-Schoenwetter [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, № 11. — P. 5290–5296.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

В МНОГОДЕТНЫХ СЕМЬЯХ ДЕТИ РЕЖЕ БОЛЕЮТ

По статистике, в России астмой болеет 10-15% процентов населения, аллергическим ринитом - около 25% жителей, а атопический дерматит отмечается примерно у 30%.

Международной ассамблеей врачей было сделано сенсационное открытие о взаимосвязи между устойчивостью организма к заболеваниям и аллергии и количеством детей, проживающих в семье.

Этот феномен обнаружили под названием "Эффект многодетной семьи".

В ходе этого уникального исследования специалисты определили связь между снижением риска развития астмы, аллергии и количеством детей в семье. Самое приемлемое число детей в семье составило пять человек.

После завершения исследования было выявлено, что дети,

которые не имеют ни братьев, ни сестер, чаще подвергаются респираторным вирусным заболеваниям.

Это объясняется тем, что многодетной матери сложно уследить за чистотой в доме. Дети сталкиваются с различными микробами, и у них вырабатывается иммунитет.

Источник: <http://mndg.ru>

Особливості перебігу вагітності у жінок, яким було проведено оперативне втручання на щитоподібній залозі під час гестації

Ю.В. Давидова, Г.В. Федорченко, Л.М. Булик, М.П. Двудіт

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

Протягом останніх років збільшилась кількість жінок, які потребують оперативного лікування захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) під час вагітності, що спричинює необхідність проведення певних профілактичних заходів із запобігання можливим акушерським та перинатальним ускладненням.

За даними закордонних учених, поширеність вузлових утворень ЩЗ серед вагітних складає приблизно 4%, при цьому, йдеться лише про вузли, що пальпуються й/або ті, які перевищують у діаметрі 1 см за даними УЗД. Разом з тим, на думку різних авторів, на частку аденокарцином припадає від 1% до 30% всіх новоутворень ЩЗ, які пальпуються [1, 2].

Все це зумовлює необхідність проведення аналізу перебігу вагітності у жінок, яким було виконано операцію на ЩЗ під час вагітності, що надасть можливість розробити комплекс заходів з попередження потенційних ускладнень для матері та плода.

Мета: провести аналіз перебігу вагітності у жінок, яким проведено оперативне лікування захворювань ЩЗ під час гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз перебігу вагітності у 48 жінок, яким проведено оперативне лікування захворювань ЩЗ в терміні 18–19 тиж в об'ємі тиреоїдектомії, з них у 30 (І група) операцію виконано з приводу раку ЩЗ (РЩЗ), 18 жінок, яким оперативне лікування виконано з приводу ДТЗ, склали ІІ групу, контрольну групу склали 20 здоро-

вих жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Аналіз частоти ускладнень І триместру проведено за даними з медичної документації амбулаторних служб, аналіз частоти ускладнень ІІ триместру проведено за даними медичної документації консультативної поліклініки та історій пологов при проведенні стаціонарного лікування в ДУ «ІПАГ НАМН України».

На сьогоднішній день існують чітко визначені показання до оперативного лікування під час вагітності при патології ЩЗ: верифікований рак ЩЗ, непереносимість тиреостатиків, великі розміри вузлових утворень, необхідність високих доз тиреостатиків.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 30 вагітних І групи у 25 (83,3%) РЩЗ виявлено в І триместрі вагітності, у 5 (16,7%) – в ІІ триместрі. У ІІ групі вагітних показаннями до оперативного лікування стали необхідність високих доз тиреостатиків у 12 (66,7%) та непереносимість тиреостатиків – у 8 (33,3%), що свідчить про значне порушення обміну тиронінів у ІІ групі вагітних.

Дані про перебіг вагітності в І триместрі гестації наведено в табл. 1.

Як видно з наведених даних, в ІІ групі жінок значно частіше спостерігаються ускладнення перебігу вагітності, зокрема загрози переривання вагітності та раннього токсикозу, що пов'язано з негативним впливом гіперпродукції тиронінів внаслідок ДТЗ на функцію фетоплацентарного ком-

Таблиця 1

Частота ускладнень І триместру вагітності в жінок обстежуваних груп

Ускладнення вагітності	Група					
	І (n=30)		ІІ (n=18)		Контрольна (n=20)	
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
Загроза переривання вагітності	5	16,7*	12	66,7 * ^	1	5,0
Ранній токсикоз	5	16,7*	10	55,6 * ^	2	10,0
Анемія	3	10,0*	5	27,8 ^^	-	-

Примітки: * – різниця показників достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – різниця показників між І і ІІ групою достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Частота ускладнень ІІ триместру вагітності в жінок обстежуваних груп

Ускладнення вагітності	Група					
	І (n=30)		ІІ (n=18)		Контрольна (n=20)	
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
Загроза переривання вагітності	7	23,3*	8	44,4 * ^	1	5,0
Преeklampsія І ст.	3	10,0*	3	16,7 *	-	-
Преeklampsія ІІ ст.	1	3,3*	1	5,6 *	-	-

Примітки: * – різниця показників достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – різниця показників між І і ІІ групою достовірна ($p < 0,05$).

Частота ускладнень III триместру вагітності в жінок обстежуваних груп

Ускладнення вагітності	Група					
	I (n=30)		II (n=18)		Контрольна (n=20)	
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
Загроза передчасних пологів	4	13,3*	5	27,8 * ^	1	5,0
Преклампися I ст.	3	10,0*	4	22,2 **	-	-
Преклампися II ст.	2	6,7*	2	11,1 *	-	-
Дистрес плода	4	13,3*	4	22,2**	1	5,0

Примітки: * – різниця показників достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – різниця показників між I і II групою достовірна ($p < 0,05$).

плексу, що призводить до змін обміну прогестерону та естрогену.

Дані про особливості перебігу вагітності в II триместрі вагітності наведені в табл. 2. Необхідно підкреслити, що через 5–7 днів після проведення оперативного втручання на ШЦЗ, вагітна була скерована для подальшого спостереження до відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ПАГ НАМН України».

Слід зазначити, що в II триместрі вагітності залишаються високими показники частоти загрози переривання вагітності (загрози передчасних пологів) в I та II групах, у порівнянні з показниками контрольної групи. Це свідчить про те, що корекція порушень функції ШЦЗ внаслідок тиреоїдектомії призначенням гормонзамісної терапії екзогенним тироксином, яке проведено одразу після операції, більш вдало проходить в I групі жінок, у яких не виявлено до операції жодних порушень тиреоїдного гомеостазу. У II групі жінок, у яких на етапі до оперативного втручання спостерігались значні порушення функції ШЦЗ, що не вдалось покращити застосуванням тиреостатиків, реабілітація тиреоїдного гомеостазу проходила більш повільно. Враховуючи взаємозв'язок обміну тиронінів та стероїдів, у тому числі процеси дейодування в плаценті, можливо припустити, що в даний період вагітності має місце досить складна перебудова обмінних процесів в фетоплацентарному комплексі, в тому числі в структурах плацентарного бар'єру. Достовірної різниці в показниках частоти прееклампсії між I та II групами не виявлено, але вони достовірно відрізняються від показників контрольної групи.

Досить висока частота ускладнень першої половини вагітності вимагала проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів у критичний термін гестації, що дозволило мінімізувати негативний вплив зовнішніх факторів на плід і продовжити розвиток вагітності.

Вагітність у жінок досліджуваних груп продовжувала розвиватися, що свідчить про те, що репродуктивна система «мати – матково-плацентарна область – плацента – екстраембріональні органи – плід», котра формується, вже пройшла частину критичних періодів розвитку, які характеризуються підвищеною чутливістю плода до шкідливих впливів зовнішнього середовища, що свідчить про напруженість функціонування компенсаторно-адаптивних механізмів функції фетоплацентарного комплексу.

Дані про частоту ускладнень III триместру вагітності наведено в табл. 3.

Необхідно підкреслити, що показники загрози передчасних пологів дещо знизилися в порівнянні з загрозою переривання вагітності в I і II триместрах вагітності, що, безумовно, пов'язано з вибором ефективного лікування та застосування профілактичних запобіжних заходів щодо невиношування.

Однак, незважаючи на проведення лікувальних заходів при виявленні анемії та прееклампсії вагітних протягом I і II триместрів вагітності, частота цих ускладнень у III триместрі залишається досить високою, і пов'язана з розвиненими в системі «мати–плацента–плід» дезадаптивними проявами, причиною розвитку яких стали порушення ранньої гестації, найімовірніше ангіогенезу плацентарного майданчика й плацентогенезу як такого в II групі жінок. Подальше погіршення функціонального стану системи «мати–плацента–плід» призводить до розвитку плацентарної дисфункції, що в свою чергу стає причиною дистресу плода.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг вагітності у жінок, яким було проведено оперативне втручання на ШЦЗ під час вагітності, ускладнюється високою частотою ускладнень, починаючи з I триместру вагітності; найчастіше виявляється загроза переривання вагітності, анемія, гіпертензивні розлади, дистрес плода.

2. Найчастіше акушерські та перинатальні ускладнення спостерігались в II групі жінок, що пов'язано зі значними порушеннями тиреоїдного гомеостазу до настання вагітності, в ранніх термінах вагітності та їх негативним впливом на обмін статевих стероїдів, плацентогенез, ангіогенез.

3. Вагітним, яким передбачається виконання планової тиреоїдектомії, необхідно проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів з урахуванням особливостей метаболізму тиронінів та гормонів фетоплацентарного комплексу на етапі до проведення оперативного втручання на ШЦЗ, а також під час операції та в післяопераційний період.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко А.Е., Давыдова Ю.В. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы у беременных // Здоровье женщины. – 2009. – № 1. – С. 23–26.
2. Давыдова Ю.В. Оперована щитоподібна залоза та вагітність // Здоровье женщины. – 2009. – № 2 (38). – С. 84–88.

Эндометрит и амбулаторная терапия — опыт применения фторхинолонов III поколения

Е.Н. Гопчук

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

Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин фертильного возраста является одной из основных причин нарушения репродуктивного здоровья. Учитывая актуальность и распространенность данной патологии необходим правильный выбор противомикробного препарата, особенно важно своевременное и качественное лечение воспалительных процессов у женщин репродуктивного возраста, являющихся репродуктивным потенциалом. Целью работы явилось изучение клинической эффективности левофлоксацина для лечения обострения хронического эндометрита. Использование препарата Леволет в комплексном лечении данной патологии является эффективным и позволяет сократить сроки терапии при выраженной эффективности.

Ключевые слова: эндометрит, левофлоксацин, Леовет, лечение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующее место в структуре гинекологической заболеваемости, и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин. Ежегодно в мире регистрируют около 1 млн случаев ВЗОМТ, т.е. каждая 10-я женщина в течение репродуктивного возраста имеет эпизод ВЗОМТ, причем у каждой 4-й из них возникают осложнения [8].

В структуре воспалительных заболеваний половых органов важное место занимает хронический эндометрит (ХЭ) В 80–90% случаев ХЭ встречается у женщин репродуктивного возраста и обуславливает нарушения менструального цикла, являясь причиной бесплодия, невынашивания беременности, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), осложняет течение беременности и родов [1, 5, 8].

ХЭ — клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [4].

Морфологические варианты ХЭ [5]:

- атрофический, при котором отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами;
- кистозный, при котором фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается и образуются кисты;
- гипертрофический, при котором слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии.

Факторами риска развития хронического эндометрита являются [8]:

- инвазивные манипуляции в полости матки (аборты, гистероскопия, диагностическое выскабливание, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, введение внутриматочных контрацептивов, инсеминация, ЭКО и др.);
- инфекционно-воспалительные осложнения после родов;

- инфекционные процессы во влагалище;
 - патологические изменения шейки матки;
 - оперативные вмешательства на органах малого таза.
- В современных условиях эндометрит характеризуется [6]:

- изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры;
- увеличением резистентности флоры к фармакотерапии;
- трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения;
- несоответствием клинических проявлений и структурных изменений в эндометрии;
- более частым развитием на фоне сопутствующей нейроэндокринной патологии.

Клинически бессимптомный воспалительный процесс в эндометрии представляет собой наличие ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенцию условно-патогенной флоры и персистенцию вирусов. По данным многих исследователей, наиболее характерным при ХЭ является наличие ассоциаций 2–3 видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов [1, 7, 8].

Хроническое течение воспаления с персистированием в тканях инфекции является источником постоянного антигенного раздражения, своего рода пусковым и поддерживающим воспалительную реакцию механизмом, а с другой стороны, иммунные и нейрогуморальные нарушения в организме усугубляют течение инфекционного процесса [5]. В условиях постоянного присутствия повреждающего агента в ткани не происходит завершения заключительной фазы воспаления — регенерации, нарушается тканевой гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. Нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани, активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником активных форм кислорода и перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Длительная, часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, ее рецепторном аппарате, вызывает дисбаланс цитокинов, что в свою очередь нарушает синтез стероидной сульфатазы и биологическую активность эстрогенов в эндометрии. В результате в нем нарушаются процессы пролиферации и циклической трансформации. Эти изменения усугубляются нарушением эндокринной системы вследствие патологической афферентации в отделы ЦНС, регулирующие гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения, а также иммунной и в ряде случаев — системы гомеостаза. Структурные изменения в эндометрии сопровождаются нарушением его функции, в частности продукции эндометриальных белков, отражающих полноценность секреторных преобразований эндометрия в лютеиновую фазу цикла и необходимых для поддержания успешной беременности — альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) — показателя функциональной активности маточных желез и плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ) — показателя децидуализации эндометрия. Это еще раз свидетельствует о том, что у женщин на фоне хронического эндометрита отме-

чается неполноценность эндометрия, включающая недоразвитие железистого и стромального компонентов, являющаяся основой недостаточности лютеиновой фазы цикла (НЛФ). На фоне хронического эндометрита наблюдается ослабление экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках. Это снижает их чувствительность к стероидам, поэтому отмечается неполноценность циклических превращений, что еще более выражено при патологическом синтезе эстрогенов и прогестерона [5].

Как известно, локальные факторы защиты в канале шейки матки способствуют поддержанию стерильности эндометрия. В матке аналогичную функцию выполняет эндометрий, препятствующий дальнейшему проникновению микроорганизмов, благодаря периодическому отторжению его функционального слоя. Однако при ХЭ воспалительные изменения наблюдаются и в базальном слое эндометрия [1, 6].

Все эти изменения в эндометрии при ХЭ препятствуют нормальной имплантации и плацентации и формируют патологический ответ на беременность, что обуславливает ранние репродуктивные потери [5].

Диагностика хронического эндометрита основана на комплексной оценке данных анамнеза, репродуктивной и менструальной функций, жалобах, клинических проявлениях, а также результатах инструментальных методов исследования (эхографическая картина малого таза на 5–7-й и 22–24-й дни цикла, гистероскопическая картина, данные морфологического исследования аспирата эндометрия на 5–7-й день цикла).

Учитывая актуальность и распространенность ВЗОМТ необходим правильный выбор противомикробного лечения. Особенно важно своевременное и качественное лечение эндометритов у женщин репродуктивного возраста, поскольку данная группа женщин составляет репродуктивный потенциал и требуют тщательного подхода при выборе терапии.

В современных условиях существует значительный спектр антибиотиков, поэтому при назначении этиотропного лечения следует учитывать принцип комплаентности, базирующийся на учете принятых ранее пациенткой антибактериальных препаратов и базовой терапии сопутствующих состояний при назначении антибиотиков вновь. Кроме того, важно стремиться к снижению кратности приема препарата на фоне его максимальной эффективности, к использованию удобной формы введения с учетом минимизации вероятности развития побочных эффектов [10].

При лечении ХЭ необходимо учитывать все звенья патогенеза заболевания, поэтому оно должно быть комплексным, последовательным, этиопатогенетическим и контролируемым. Прежде всего, следует элиминировать имеющихся возбудителей бактериальной инфекции. При наличии микозов или бактериального вагиноза целесообразно в первую очередь проводить лечение этих патологических состояний, которые затрудняют терапию любого воспалительного процесса.

«Золотым стандартом» хинолонов II поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используют для лечения многих инфекций. К недостаткам препаратов этого поколения следует отнести низкую активность в отношении пневмококков, хламидий, микоплазм и анаэробов.

Эти недостатки преодолены при разработке новых фторхинолонов III–IV поколений. Одним из первых препаратов этой группы был левофлоксацин, активность которого против атипичных возбудителей превосходила предыдущие фторхинолоны. Дальнейшие модификации химической структуры привели к появлению соединений, активных и в отношении анаэробов. Одним из фторхинолонов III поколения является препарат Леволет («Д-р Редди's Лабораторис

Лтд.», Индия), одна таблетка которого содержит левофлоксацина 250/500 мг в виде левофлоксацина полугидрата.

Левофлоксацин характеризуется широким спектром антибактериального действия, быстрым бактерицидным эффектом за счет угнетения бактериального фермента ДНК-гиразы, который относится к топоизомеразе II типа, и нарушения структуры ДНК бактерий, что делает невозможным дальнейшее деление бактериальных клеток. Препарат активен в отношении широкого спектра микроорганизмов (грамположительные аэробы, грамотрицательные аэробы, анаэробы, *Clamidia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma*, *H. pylori*).

При пероральном применении левофлоксацин быстро всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме через 1 ч после приема. Абсолютная биодоступность составляет почти 100%. Прием еды не влияет на его всасывание, относительно медленно выводится из плазмы – период полувыведения 6–8 ч. Выводится преимущественно почками (более 85% дозы).

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности левофлоксацина (препарат Леволет 500 мг) для лечения эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2010–2011 гг. нами проведено лечение 30 женщин в возрасте 18 и более лет с острым эндометритом или обострением хронического, которых мы разделили на 2 группы исследования.

Критериями исключения были: наличие у пациенток воспалительных заболеваний, требующих госпитализации (гнойных воспалительных заболеваний, заболеваний, развившихся на фоне использования внутриматочного контрацептива (ВМК), после родов, аборт, а также после любых внутриматочных вмешательств; послеоперационных инфекционных осложнений, а также патологии, нуждающейся в проведении дифференциального диагноза с острыми хирургическими заболеваниями). Из исследования также были исключены пациентки с тяжелой экстрагенитальной патологией, а также больные, имеющие повышенную чувствительность к препаратам группы фторхинолонов.

В 1-ю группу вошли 15 женщин с острым или обострением ХЭ неспецифической этиологии, которые в комплексе терапии получали Леволет 500 мг 1 раз в день per os 10 дней в сочетании с антипротозойной терапией в стандартных дозах.

Во 2-ю группу вошли 15 женщин с острым или обострением ХЭ неспецифической этиологии, которые получали стандартную антибиотикотерапию первого ряда: ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки 14 дней в комплексе лечения.

Комплекс терапии включал общепринятые и симптоматические методы – противовоспалительную, гипосенсибилизирующую, рассасывающую и физиотерапию в сочетании с гепатопротекторами и пробиотиками.

Оценку эффективности проводили на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В своей практике мы придерживаемся следующих принципов выбора препарата для антибактериальной терапии в амбулаторных условиях:

- воздействие на основные патогены – широкий спектр антибактериальной активности препарата;
- проведение специфического лечения, направленного на подавление атипичных (внутриклеточных) возбу-

телей при их выявлении у пациенток с активным воспалительным процессом;

- применение препаратов для перорального применения, желательно в виде монотерапии; в целях лучшего compliance предпочтительно использование препаратов с меньшей кратностью приема в сутки;
- использование комплекса терапии, который включает мероприятия, направленные на все звенья патологического процесса, в сочетании с активацией гуморального звена иммунной системы на фоне рациональной антибиотикотерапии;
- для исключения повторной контаминации необходимо исключение половой жизни (или строгое использование способов барьерной контрацепции) на период лечения, а также обязательное лечение партнера.

Группы исследования были эпидемиологически равнозначны по возрасту пациенток, социальному статусу и преморбидному фону. Средний возраст пациенток в исследуемых группах составил $29 \pm 1,1$ года. Все обследованные женщины были жителями города. По социальному статусу 36,0% были учащимися, 29,6% – служащие, 21% – домохозяйки, остальные временно не работали. Состояли в браке на момент лечения 67% женщин 1-й группы и 74% – 2-й группы.

Средний возраст менархе у женщин составил $14,2 \pm 0,4$ и $14,5 \pm 0,6$ года соответственно, преобладали женщины с поздним менархе.

Нарушение менструальной функции в виде меноррагий и патологических межменструальных выделений наблюдалось у 43%, в том числе на фоне опсоменореи, аменореи (27%), альгоменореи (13%).

Все пациентки на момент обращения предъявляли жалобы на боль в нижних отделах живота и пояснице ноющего или тянущего характера, нерегулярные менструации, слабость, гнойные или кровянисто-гнойные выделения из половых путей. Основным клиническим симптомом у подавляющего большинства пациенток был болевой – 89%. Боль локализовалась преимущественно в нижней части живота. Повышение температуры тела отмечено у 12 (80%) женщин 1-й группы и у 13 (86,6%) – 2-й группы. При пальпации живота отмечалась болезненность в нижних отделах, при осмотре в зеркалах – гнойные или кровянисто-гнойные выделения из канала шейки матки; при бимануальном исследовании больных определяли патозность, ограниченную подвижность, увеличение и болезненность матки.

В клиническом анализе крови у 13 (86,6%) и 7 (46,6%) больных 1-й и 2-й групп соответственно наблюдали лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Среднее содержание лейкоцитов в периферической крови до начала терапии составило $8,3 \pm 2,5 \times 10^9$ л. Среднее содержание палочкоядерных форм до начала терапии составило $4,8 \pm 3,3\%$. Показателем, сохранившим свою информативность, явилась скорость оседания эритроцитов, среднее ее значение до начала терапии составило $14,7 \pm 6,9$ мм/ч.

Результаты инструментальных методов (УЗИ, гистероскопия) подтверждали наличие воспалительного процесса

эндометрия и поликистоза яичников у всех обследованных пациенток.

В 1-й и во 2-й группах преобладала условно-патогенная микрофлора, что подтверждает тот факт, что в этиологии эндометритов возрастает роль условно-патогенной грамотрицательной аэробной микрофлоры, а также анаэробных микроорганизмов. Отсутствие микробного роста еще не свидетельствует о благополучном состоянии больной и отрицает микробное заражение.

Критериями эффективности лечения острого эндометрита или обострения ХЭ явились:

- купирование клинических симптомов заболевания;
- элиминация патогенной микрофлоры из полости матки, подтвержденная результатами бактериологического и ПЦР-исследования;
- восстановление эхографической картины эндометрия, кровотока в овариальных и маточных артериях;
- восстановление морфологической структуры эндометрия (отсутствие признаков воспаления), адекватное дню цикла состояние эндометрия), подтвержденное гистологическим исследованием эндометрия на 5–8-й дни менструального цикла.

При применении предложенной терапии у пациенток исследуемых групп осложнений мы не наблюдали. Уже к окончанию вторых суток женщины отмечали улучшение самочувствия, уменьшение боли в нижних отделах живота.

Наши наблюдения показали, что у 13 (86,6%) пациенток 1-й группы уже на третьи сутки лечения наблюдалось улучшение общего состояния. Они становились более активными, предъявляли меньше жалоб. Кожа и видимые слизистые оболочки были обычной окраски, у некоторых больных отмечена повышенная влажность кожи. Температура тела нормализовалась у всех пациенток, в среднем для нормализации температуры тела потребовалось $3,2 \pm 2,2$ дня. Среднее число дней до получения клинического эффекта составило $6,9 \pm 2,7$.

На фоне терапии нормализовались показатели крови: среднее число лейкоцитов по окончании терапии составило $6,0 \pm 1,6 \times 10^9$ л, т.е. наблюдалось достоверное снижение по сравнению с исходными показателями $8,3 \pm 2,5 \times 10^9$ л). Положительные изменения претерпели и остальные исследуемые показатели: среднее содержание палочкоядерных форм нейтрофильных гранулоцитов по окончании терапии составило $2,9 \pm 1,7\%$ (до начала терапии – $4,8 \pm 3,3\%$). Среднее значение СОЭ по окончании терапии – $7,9 \pm 3,3$ мм/ч (до начала терапии – $14,7 \pm 6,9$ мм/ч).

При влагалищном исследовании у 11 (73,3%) больных 1-й группы обнаружена достоверно значимая нормализация размеров матки, подтвержденная данными УЗИ через 10 дней терапии, увеличивалась ее подвижность; значительно уменьшалась, а у 80% больных исчезала болезненность их при пальпации.

На 7-е сутки лечения состояние 14 (93,3%) пациенток 1-й группы было удовлетворительным, жалоб они не предъявляли. У больных 2-й группы улучшение общего состояния происходило постепенно в течение 10 дней.

Эффективность использованных схем антимикробной терапии ($M \pm m\%$)

Группы больных/показатели	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=15)	
	n	%	n	%
Полное выздоровление	13	86,6	11	73,4
Значительное улучшение	2	13,3	2	13,3
Улучшение	-	-	2	13,3

У больных как 1-й, так и 2-й групп, распространения воспалительного процесса за пределы малого таза не отмечено. Как видно из данных таблицы, максимальный терапевтический эффект получен у больных 1-й группы – полное выздоровление при применении препарата Леволет наступило в 86,6% случаев, а значительное улучшение состояния – в 13,3%, тогда как у пациенток 2-й группы, полное выздоровление было достигнуто в 73,4% случаев.

Таким образом, на основании полученных результатов лечения женщин с ХЭ на фоне поликистоза яичников можно сделать вывод, что обе использованные схемы были эффективными для лечения выбранной группы больных, поскольку у подавляющего большинства пациенток достигнуто полное выздоровление (86,6% и 73,4% соответственно). Десятидневный курс лечения с применением препарата Леволет был более эффективен по сравнению со стандартным 14-дневным курсом с использованием ципрофлоксацина, что может быть обусловлено лучшими фармакокинетическими и бактерицидными показателями препарата. Удобство приема препарата Леволет (однократный прием) позволяет использовать предложенную схему в амбулаторных условиях для эффективной санации очага воспаления у женщин с эндометритом на фоне поликистоза яичников.

ВЫВОДЫ

Реабилитацию репродуктивной функции женщин следует проводить на всех этапах оказания лечебной помощи, особенно на амбулаторном этапе, так как зачастую он является первым и единственным контактом пациентки с врачом. Адекватная терапия эндометрита, способствующая элиминации всех возможных инфекционных возбудителей, а также восстановлению структуры и функции эндометрия, является залогом успешной имплантации, плацентации и благополучного течения беременности у женщин репродуктивного возраста. Леволет – фторхинолон III поколения, обладающий высокой активностью в отношении возбудителей воспалительных процессов органов малого таза, благодаря оптимальной фармакокинетике, является удобным в применении и обеспечивает качественную терапию эндометрита в амбулаторных условиях у женщин репродуктивного возраста.

Ендометрит та амбулаторна терапія – досвід застосування фторхінолонів III покоління О.М. Голчук

Запальні захворювання органів малого таза у жінок фертильного віку є однією з основних причин порушення репродуктивного здоров'я. Ураховуючи актуальність і поширеність даної патології

необхідний правильний вибір протимікробного препарату, особливо важливе своєчасне та якісне лікування запальних процесів у жінок репродуктивного віку, які є репродуктивним потенціалом. Метою роботи було вивчення клінічної ефективності левофлоксацину для лікування загострення хронічного ендометриту. Використання препарату Леволет у комплексному лікуванні даної патології є ефективним і дозволяє скоротити терміни терапії при вираженій ефективності.

Ключові слова: ендометрит, левофлоксацин, Леволет, лікування.

Endometritis in outpatient practice – an experience of use of the third generation fforhinolons E.N. Gopchuk

Inflammatory diseases of pelvic organs in women of childbearing age is a major cause of reproductive health conditions. Given the importance and prevalence of this disease requires a correct choice of antimicrobial drugs particularly important timely and proper treatment of inflammatory processes in women of reproductive age. The aim of the work was to study the clinical efficacy of levofloxacin for the treatment of acute or exacerbations of chronic endometritis. The drug Levoleto in treatment of this disease is effective and can shorten therapy in advanced performance.

Key words: endometritis, levofloxacin, levolet, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

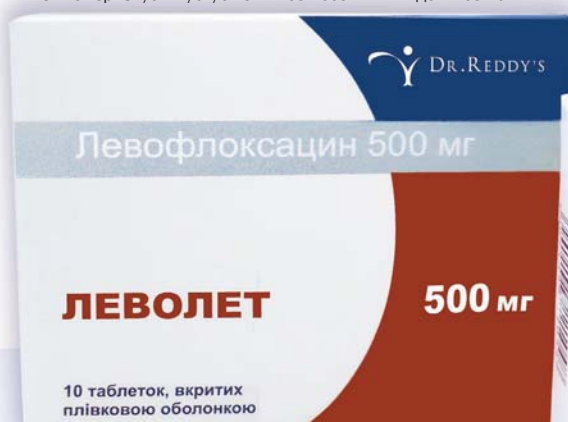
1. Болтовская М.Н. Роль эндометриальных белков и клеток-продуцентов в репродукции человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук., М., 2007; 49 с.
2. Вишнякова С.В., Пекарев О.Г., Ефремов А.В., Ширинский В.С., Черных И.Р. Возможности оптимизации лечения патологии шейки матки // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 115–117.
3. Кира Э.Ф., Цвелев Ю.И. Терминология и классификация бактериальных заболеваний женских половых органов // Вести. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. – 1998. – № 2. – С. 72–77.
4. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология (практическое руководство). – М.: Медпресс, 2001. – 282 с.
5. Пекарев О.Г. Воспалительные процессы органов малого таза у женщин // Дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск. – 1997. – 372 с.
6. Подольский В.В. Репродуктивное
- здоровье – важнейшая проблема современности // Здоровье женщины. – 2003. – № 1. – С. 100–103.
7. Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Борзова Н.Ю. Роль специфических плацентарных белков и результаты исследования стероидных гормонов у беременных женщин с разными этиологическими формами невынашивания беременности. В кн.: Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. – М., Academia 2007; С. 182–183.
8. Серов В.Н., Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов: Методическое пособие. – М., 2003; 23 с.
9. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Руководство для врачей. – СПб: Петербург, 2002; 351 с.
10. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. – М., 2003. – Том II. – 1001 с.

Леволет

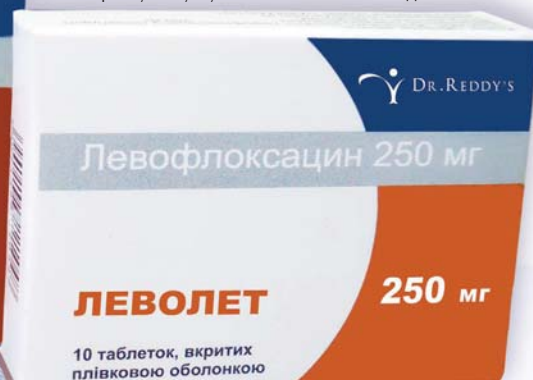
левофлоксацин



Рег. номер: UA/9474/01/01 от 24.03.2009 № 177 - до 24.03.2014



Рег. номер: UA/9474/01/02 от 24.03.2009 № 177 - до 24.03.2014



Данные материалы предназначены для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской практике.

Леволет - Правильный Выбор!

Оптимизация лечения пациенток с кандидозным вульвовагинитом вне и во время беременности

В.Ф. Нагорная, Н.В. Байло, С.В. Николаева

Одесский национальный медицинский университет

В работе представлены данные о возможности комбинированного использования антимикотика сертраконазола нитрата и пробиотика фермалака в оптимизации лечения кандидозного вульвовагинита во время и вне беременности. Применение фермалака позволяет контролировать эффективность и длительность антимикотической терапии; комплексная терапия обеспечивает элиминацию возбудителя у 100% небеременных и у 40% беременных.

Ключевые слова: пробиотик фермалак, сертраконазол нитрат, кандидозный вульвовагинит.

По данным ВОЗ среди грибковых заболеваний человека самым распространенным является кандидоз – инфекция, обусловленная грибами рода *Candida*. При этом в структуре всех форм кандидоза 75% занимает кандидозный вульвовагинит (КВВ) [4, 7].

КВВ – заболевание слизистой оболочки нижних отделов половых органов, возникновение которого в 90–95% случаев сопряжено с грибами рода *Candida albicans*, среди видов *non-albicans* наиболее часто встречаются: *Candida glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* [3].

Согласно данным литературы, 75–80% женщин переносят в течение своей жизни хотя бы один эпизод КВВ и у 40–45% из них развивается, по крайней мере, один рецидив. У 15–20% женского населения отмечаются длительно текущие и рецидивирующие формы заболевания. Во время гестации грибы рода *Candida* обнаруживаются во влагалище у 30–40% беременных, а перед родами этот показатель достигает 45–50% [2, 6].

Вне беременности «банальная» инфекция, не угрожая жизни женщин репродуктивного возраста, существенно снижает ее качество, нарушает их трудоспособность, разрушает нормальные семейные взаимоотношения и приводит к колоссальным экономическим затратам. Тогда как неблагоприятное течение и исход беременности на фоне данной патологии, по нашим данным, обусловлены прежде всего высокой частотой гестационных осложнений, осложнений в родах и послеродовой период, риском ante- и интранатального инфицирования плода [5].

Приведенные выше данные современной отечественной и зарубежной литературы относительно распространенности заболевания в популяции среди женского населения репродуктивного возраста, его отрицательного влияния на качество их жизни, неблагоприятного течения и исходов беременности у таких пациенток, свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований в этом направлении.

Candida тропна к тканям, богатым гликогеном, который является питательной средой для грибов. Протеолитические ферменты, фосфолипаза и эндотоксины, вырабатываемые *Candida*, обеспечивают высокую вирулентность возбудителя. *Candida* существует внеклеточно, при фагоцитозе растет и размножается внутри фагоцитов. Наиболее благоприятная для роста и размножения слабощелочная рН 6,0–6,5 или щелочная среда и нормальная температура тела человека.

Адгезия к эпителию влагалища – основа инвазии грибов *Candida*, которая наступает в первые минуты контакта со слизистой оболочкой. Инвазии препятствует десквамация эпителия и внедрение в него нейтрофильных гранулоцитов, которые элиминируют элементы грибов.

Адгезины и лиганды, выделяемые псевдомонией грибов, подавляют адгезию нейтрофильных гранулоцитов к *Candida*, снижают активность хемотаксиса лейкоцитов. Каталаза грибов инактивирует систему перекиси водорода. Плохая курабельность кандидозной инфекции как вне, так и во время гестации, обусловлена тем, что при КВВ инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхностных слоях эпителия влагалища. На таком уровне инфекция может персистировать длительное время в связи с тем, что устанавливается динамическое равновесие между агрессивностью возбудителя и факторами местного иммунитета макроорганизма, которые сдерживают проникновение в более глубокие слои слизистой оболочки, но не способны полностью элиминировать возбудитель [4, 6].

Определяющим фактором состояния микроценоза влагалища является лактофлора, ее концентрация и совокупность свойств. Применение пробиотиков стало стандартом комплексной коррекции нарушения биоценоза влагалища, однако рекомендации по их применению при кандидозе разноречивы.

Целью исследования явилось оптимизировать результаты лечения КВВ, определить место и роль пробиотика, в частности фермалака, в лечении указанной патологии вне и во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели на базе Одесского областного перинатального центра проведено обследование и лечение 44 женщин с вульвовагинитом, вызванным *Candida*. Пациентки были разделены на 2 группы: I группа (n=24) – небеременные с КВВ; II группа (n=20) – беременные с КВВ. Всем пациенткам в группах исследования проводили традиционную антимикотическую терапию в комбинации с пробиотиком. В комплексной терапии применен антимикотик **сертраконазол нитрат** и пробиотик для вагинального применения **фермалак**.

Сертраконазол нитрат является производным имидазола и бензотиафена, выпускается в форме вагинальных суппозиториев с длительным высвобождением 300 мг активного вещества сертраконазола нитрата. В терапевтических дозах наряду с фунгистатическим обладает выраженным фунгицидным действием и проявляет активность в отношении грибов рода *Candida*, включая штаммы с низкой чувствительностью и перекрестной резистентностью к другим производным имидазола. В связи с отсутствием системной абсорбции после интравагинального применения сертраконазол не обнаруживается в плазме и моче, но присутствует в вагинальных секретах в течение не менее 96 ч (7 сут) [3].

Фермалак представляет собой комбинацию двух активных ингредиентов: более 2 млрд стабилизированной культуры лиофилизированных молочнокислых бактерий (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 (1.6×10^9) и *Yogurt Culture Rosell-94: Streptococcus thermophilus* ($0,2 \times 10^9$) и *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* ($0,2 \times 10^9$)). Препарат также содержит стеарат магния, аскорбиновую кислоту и лактозу.

Lactobacillus rhamnosus R0011 поддерживают баланс влагалищной экосистемы и местного иммунитета путем конкуренции за адгезию к рецепторам эпителия (выработка эк-

зополисахаридов и муцина с формированием биопленок на поверхности эпителия), за питательные вещества, а также путем продукции противомикробных веществ (перекиси водорода, молочной кислоты и бактериоцинов) и стимуляции пролиферации клеток иммунной системы. Продуцируя перекись водорода и фолиевую кислоту, *Yogurt Culture Rosell-94* в свою очередь регулирует кислотный баланс во влагалище, стимулирует активное размножение лактобактерий и предотвращает при этом размножение патогенных и условно-патогенных микробов.

Дизайн исследования

После однократного интравагинального введения суппозитория антиминокотика сертаконазола нитрата (длительность действия 7 сут) с 8-го дня проводимой терапии следовало ежедневное интравагинальное введение пробиотика по 1 суппозиторию в сутки. В случае возобновления клинических проявлений КВВ на фоне пробиотика, обычно на 3–4-е сутки приема, назначали повторное однократное интравагинальное применение антиминокотика сертаконазола нитрата, прием фермалака прекращали.

Клинический мониторинг пациенток I и II групп осуществлялся: до начала лечения, на 7-й день после первого интравагинального введения антиминокотика, при возобновлении клинических проявлений КВВ на фоне приема пробиотика, на 7-й день повторного интравагинального применения антиминокотика и через 28 дней после завершения лечения. Эффективность терапии КВВ оценивали путем проведения микробиологического исследования влагалищных выделений до начала лечения, на 7-й день лечения, при возобновлении клинических симптомов на фоне пробиотика на 4-е сутки, после повторного применения антиминокотика на 7-е сутки.

Критериями включения в исследование были: клинико-лабораторная верификация диагноза КВВ, отсутствие аллергической реакции на компоненты используемых препаратов, добровольно подписанное женщиной информированное согласие на соблюдение предписаний врача, что не исключало возможности выхода пациентки из исследования на любом этапе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст небеременных – 20–25 лет, одна пациентка в возрасте 50 лет, в группе беременных возраст наблюдаемых в пределах 18–39 лет.

Среди соматической патологии в клинических группах преобладали хронические заболевания пищеварительного тракта: 21 (87,5%) – в I и 17 (85%) – во II группах.

Генитальная патология была представлена кольпитом различной этиологии, аднекситом, эндоцервицитом и отмечена в I группе у 20 пациенток (83,3%), во II группе указания на воспалительную патологию в анамнезе были у 16 женщин (80%).

Акушерский анамнез был отягощен: искусственными абортми у 15 пациенток (62,5%) I группы и у 11 беременных (55%) II группы; самопроизвольными абортми – у 10 (41,6%) и у 7 (35%) женщин; операцией кесарева сечения – у 6 (25%) и у 4 (20%) пациенток соответственно.

Жалобы отмечены у 95,8% небеременных и 100% беременных пациенток. Ведущими клиническими проявлениями КВВ в I группе были: вульвовагинальный зуд у 18 (75%); вульвовагинальная эритема – у 10 (41,6%); инфильтрация – у 4 (16,6%) и творожистые выделения, покрывающие налетами очагово или сплошь слизистую оболочку влагалища – у 15 (62,5%). Клиническое течение КВВ у пациенток II группы отличалось большей выраженностью симптомов и проявлялось в виде вульвовагинального зуда, жжения, творожистых белей у 100% пациенток. Жалобы на боль внизу живота отмечали все беременные и 41,9% небеременных.

У пациенток II группы (4 женщины в сроке беременности 22–24 нед, 16 пациенток – 36–38 нед) среди осложнений течения беременности и родов были зарегистрированы: преждевременный разрыв плодных оболочек и угроза преждевременных родов – в 4 (20%), дисфункция плаценты – в 12 (60%), инфекция мочевыводящих путей – в 16 (80%), инфицирование фетоплацентарного комплекса, хориоамнионит – в 1 (5%), преэклампсия – в 6 (30%) и акушерский травматизм (разрывы влагалища) – в 2 (10%) случаях.

При обследовании микробиологическими методами грибы рода *Candida* (10^5 – 10^8 КОЕ/мл) в монокультуре были выявлены у 6 пациенток (25%) I группы и у 4 женщин (20%) II группы. В сочетании с условно-патогенной флорой *Candida* (10^5 – 10^8 КОЕ/мл) выделялась у 18 (75%) небеременных и у 16 (80%) беременных пациенток: в I группе в сочетании со *Staph. haem.* 10^4 – 10^7 КОЕ/мл – у 4 (16,7%) пациенток, в сочетании с *E.coli* 10^3 – 10^6 КОЕ/мл – у 45 (85%) и в сочетании с *Enterococcus* 10^5 КОЕ/мл у 2 (8,3%) женщин. Во II группе сочетание *Candida* со *Staph. haem.* 10^5 КОЕ/мл или с *E.coli* 10^4 – 10^5 КОЕ/мл было выявлено у 3 (15%) и 13 (65%) беременных соответственно.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что на фоне антиминокотической терапии сертаконазола нитратом терапевтический эффект (исчезновение или значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания) у большинства женщин – у 18 (75%) в I группе и у 16 (80%) во II группе – наступал уже в первые сутки. К 3-м суткам от начала лечения клиническое выздоровление констатировали все 24 пациентки (100%) I группы и 18 беременных (90%) II группы, на 5-е сутки все наблюдаемые II группы констатировали положительный клинический эффект от проводимой терапии. Микробиологический контроль на 7-й день проводимого лечения в группе небеременных констатировал отсутствие *Candida* у всех пациенток, *E.coli* выделялась только со среды накопления, *Staph. haem.* (титр снизился с 10^7 КОЕ/мл до 10^3 КОЕ/мл) был обнаружен у 2 (8,3%) пациенток. Во II группе микробиологического выздоровления не наступило ни в одном случае. Так, титр *Candida* снизился с 10^{10} КОЕ/мл до 10^4 КОЕ/мл и обнаруживался у 19 пациенток (95%), в минимальном количестве (10^2 КОЕ/мл) – у 1 женщины (5%), *E.coli* в количестве (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) была выявлена у 7 беременных (35%).

На втором этапе лечения интравагинальное применение иммунобиологического пробиотика фермалак провоцировало возобновление клинических проявлений заболевания, на 3–4-й день от начала его приема у 18 пациенток (74,9%) I группы и у 18 беременных (90%) II группы. Это, в свою очередь, сопровождалось достоверным ухудшением бактериологических показателей в группах исследования.

Так, у пациенток I группы количество *Candida* возрастало при бактериологическом исследовании до (10^7 – 10^8 КОЕ/мл) у 10 (41,7%), *Candida* в количестве (10^4 КОЕ/мл) выявлялась у 8 женщин (33,3%), условно-патогенная микрофлора была представлена *Enterococcus* (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) у 10 исследуемых (41,7%). В группе беременных количество *Candida* возрастало от 10^2 КОЕ/мл до 10^6 – 10^9 КОЕ/мл у 18 пациенток (90%). У 6 пациенток (35,1%) I группы и у 2 (10%) II группы обострения на фоне пробиотика не было.

Повторное интравагинальное введение антиминокотика сертаконазола нитрата на третьем этапе лечения КВВ приводило к исчезновению возобновившихся клинических проявлений заболевания уже в 1-е сутки у 7 пациенток (29,2%) I группы и у 9 беременных (45%) II группы. Остальные женщины констатировали улучшение самочувствия к концу 3-х

суток. Проведение микробиологической диагностики на 7-й день после повторного использования антимикотика сертаконазола нитрата свидетельствовало об элиминации возбудителя из вагинального отделяемого у 23 пациенток (95,8%) I группы, в минимальном количестве (10^2 КОЕ/мл) *Candida* выявлялась у 1 женщины (4,2%), *E.coli* определялась со среды накопления у 4 (16,6%). Во II группе микологическое выздоровление было констатировано у 8 беременных (40%), в небольшом количестве (10^2 – 10^4 КОЕ/мл) *Candida* повторно были выделены у 12 женщин (60%), *E.coli* в количестве (10^3 КОЕ/мл) – у 6 пациенток (30%).

ВЫВОДЫ

1. Сертаконазол нитрат является высокоэффективным антимикотиком, который также активен к условно-патогенной флоре.
2. Пробиотик фермалак может быть использован в схемах лечения КВВ для повышения эффективности лечения и для контроля излеченности пациенток с КВВ как во время, так и вне беременности.
3. *Candida* при КВВ значительно чаще встречается в микробных ассоциациях с условно-патогенной флорой, чем в монокультуре.
4. Предложенная схема лечения пациенток с КВВ с применением сертаконазола и фермалака позволяет добиться элиминации *Candida* и восстановления микрофлоры у 100% беременных.
4. У 100% беременных после лечения антимикотиком наступает значительное уменьшение степени обсеменения, однако полная элиминация *Candida* наблюдается только у 40% беременных (высокое содержание гликогена в слизистых оболочках, отсутствие десквамации эпителия, изменение местного иммунитета, нарушение функции кишечника).

Оптимізація лікування пацієнток із кандидозним вульвовагінітом поза і під час вагітності В.Ф. Нагорна, Н.В. Байло, С.В. Николаєва

У роботі представлені дані щодо можливості комбінованого використання антимікотика сертаконазолу нітрату і пробіотика фер-

малаку в оптимізації лікування кандидозного вульвовагініту під час і поза вагітністю. Використання фермалаку дозволяє контролювати ефективність і тривалість антимікотичної терапії; зазначена комплексна терапія забезпечує елімінацію збудника у 100% невагітних та у 40% вагітних.

Ключові слова: пробіотик фермалак, сертаконазолу нітрат, кандидозний вульвовагініт.

Treatment Optimization of Patients with Candidal Vulvovaginitis Before and During Pregnancy V.F. Nagornaya, N.F. Bailo, S.V. Nikolaieva

The article deals with the data about possibility of antimycotic sertaconazole nitrate and probiotic Fermalak combined use for candidal vulvovaginitis treatment before and during pregnancy. Fermalak use allows to control efficiency and time duration of antimycotic therapy; the complex therapy eliminates the causative agent in 100% of non-pregnant women and in 40% of pregnant women.

Key words: probiotic Fermalak, sertaconazole nitrate, candidal vulvovaginitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андронов А.М. Теория вероятности и математическая статистика / А.М. Андронов, Е.А. Копытов, Л.Я. Гринглаз. – СПб.: Питер, 2004. – 460 с.
2. Астахов В.М. Оптимизация лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста / В.М. Астахов, П.Ф. Шаганов, Г.М. Алиева // Здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 81–85.
3. Кира Е.Ф. Терминология и классификация бактериальных инфекционных заболеваний женских половых органов / Е.Ф. Кира, Ю.В. Цвелев // Новости медицины и фармации. – 2002. – № 19–20. – С. 24–25.
4. Буданов П.В. Состояние микроценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности / П.В. Буданов, А.Н. Стри-
5. жакон // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 89–95.
6. Нагорна В.Ф. Клінічний перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із кандидозним вульвовагінітом / В.Ф. Нагорна, Н.В. Байло // Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. – 2010. – № 2. – С. 56–59.
7. Attitudes and experience of women to common vaginal infections / S.R. Johnson, H. Griffiths, F.J. Humberstone [et al.] // Journal of lower genital tract disease. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 287–294.
8. Modified classification of microscopic evaluation of vulvovaginal infections / J. Masata, M. Poislová, A. Jedlicková [et al.] // Česká gynekologie. – 2010. – Vol. 75, № 3. – P. 199–208.

Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам и уровень эстрогена и прогестерона в маточных смывах женщин с гиперплазиями эндометрия

Т.Ф. Татарчук¹, Е.П. Коваленко², Т.Г. Филоненко², А.В. Кубышкин²

¹Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ, г. Киев

²Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского МЗ Украины, г. Симферополь

Проведено изучение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в строме и железистой ткани эндометрия, а также уровня эстрогенов и прогестерона в маточных смывах у женщин с разными видами гиперплазий эндометрия. При всех видах гиперплазий эндометрия выявлено повышение содержания внутриматочных эстрогена и прогестерона с относительным преобладанием эстрогенов. Также установлено преобладание экспрессии эстрогеновых рецепторов при простой гиперплазии и во вторую фазу менструального цикла при комплексной гиперплазии эндометрия. При комплексной гиперплазии эндометрия происходит нивелирование разницы в локальном содержании эстрогенов и прогестерона и экспрессии рецепторов к ним в тканях эндометрия. Предполагается, что в формировании тяжелых форм гиперплазий эндометрия, кроме относительной или абсолютной гиперэстрогении, могут участвовать другие механизмы, а определение внутриматочных гормонов наряду с уровнем экспрессии рецепторов можно использовать для оценки степени гормональных нарушений и течения гиперпластических процессов эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, стероидные гормоны, рецепторы, эстрогены, прогестерон.

Согласно общепринятой точке зрения, ведущая роль в развитии гиперплазии эндометрия (ГЭ) принадлежит избыточной эстрогенной стимуляции, которая сочетается с недостаточностью прогестеронового влияния. Установлено, что к избыточной пролиферации эндометрия приводят гиперпластические процессы в яичниках, неадекватное применение эстрогенов, гиперплазия коры надпочечников, а также изменения в метаболизме гормонов вследствие нарушений жирового и углеводного обмена, заболеваний печени и щитовидной железы [7]. Однако, по мнению ряда авторов, развитие гиперпластических процессов в эндометрии далеко не всегда происходит на фоне гиперэстрогении [2, 12], а прямая зависимость между абсолютными показателями содержания эстрадиола в крови и морфологической картиной гиперплазированного эндометрия отсутствует [4]. Следовательно, существуют и другие механизмы, лежащие в основе патогенеза данной патологии.

В связи с этим представляют интерес исследования, свидетельствующие о взаимосвязи локальных изменений и общих системных процессов, приводящих к патологии эндометрия. Г.А. Савицкий и А.Г. Савицкий [6] на основании изучения содержания эстрадиола и прогестерона в маточной и локтевой венах сделали вывод о возможной роли локальной гиперэстрогении матки как основном факторе патогенеза ГЭ на фоне нормальной концентрации эстрадиола в периферической крови. По данным Т.Ф. Татарчук и Н.В. Косей [9], при изолированных формах миомы матки обнаружено локальное повышение гормонального гомеостаза по сравне-

нию с системным кровотоком. Повышенный уровень эстрадиола относительно уровня прогестерона свидетельствует о возможности развития именно локальной гиперэстрогении. Кроме того, при лейомиоме матки отмечается повышенная экспрессия рецепторов к стероидным гормонам (эстрадиол и прогестерон) и некоторым маркерам истинной пролиферации [8]. Считается, что структурно-функциональные особенности гиперплазированного эндометрия преимущественно связаны с продолжительностью воздействия эстрадиола на составные компоненты эндометрия и с местными особенностями реакции последних на гормональное воздействие [4].

В проведенном исследовании была поставлена цель изучить уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в тканях эндометрия при различных видах его гиперплазии и сопоставить с уровнем внутриматочного эстрадиола и прогестерона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 89 женщин репродуктивного возраста с различными видами ГЭ. В соответствии с классификацией ВОЗ женщины были разделены на 3 группы. В первую группу вошла 41 женщина с простой ГЭ, во вторую – 36 женщин с комплексной ГЭ и в третью группу – 12 женщин с комплексной атипической ГЭ. Средний возраст обследованных женщин составлял $38,8 \pm 1,0$ года. В качестве контрольной группы были отобраны 18 здоровых фертильных женщин, сопоставимых по возрасту, не имевших в анамнезе и в настоящее время заболеваний эндометрия и давших согласие на включение в исследование.

Внутриматочный смыв получали непосредственно перед проведением гистероскопии путем введения в полость матки 3–4 мл подогретого физиологического раствора через педиатрический одноразовый катетер Фолея. Катетер Фолея вводили в полость матки без предварительного расширения канала шейки матки до ее инструментального выскабливания. К другому концу катетера присоединяли одноразовый 10-миллиметровый шприц. Введенную жидкость аспирировали через 20–30 с. Получали 2–3 мл внутриматочного смыва. Смыв замораживали и хранили до проведения исследования при температуре $-15 \dots -18^\circ \text{C}$.

Перед проведением исследований смывы размораживали и центрифугировали 15 мин при 1500° . Биохимические определения проводили в надосадочной жидкости. Определение эстрадиола в сыворотке крови и маточных смывах проводили с использованием твердофазных ИФА-систем (фирма «DRG Diagnostics», Германия), а для определения прогестерона использовали наборы производства компании «Алькор Био» (Россия). В обеих системах использован принцип конкурентного связывания с поликлональными антителами эстрадиола или прогестерона в биологическом ма-

териале и связанного с пероксидазой хрена. Результаты пересчитывали на 1 мг белка внутриматочных смывов, что позволяло стандартизовать полученные данные. Белок во всех смывах определяли методом Лоури.

Гистологические исследования биоптатов эндометрия, полученные при лечебно-диагностических выскабливаниях полости матки, проводили по стандартной методике с последующей окраской срезов гематоксилином и эозином [5].

Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартизированной методике [11] с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 5 мкм с моноклональными антителами к рецепторам эстрадиола-альфа (ER) (Clone SP1) и прогестерона (PR) (Clone PgR636) на автостейнере фирмы DAKO. Использовали систему визуализации EnVision™ FLEX +, High pH (Dako Autostainer/Autostainer Plus), Code K8024. Морфометрическое исследование включало подсчет клеток с помощью программы Software DP-SOFT. Использовали позитивные и негативные контроли соответственно стандартным протоколам.

Интенсивность ИГХ реакции к эстрогену и прогестерону в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали методом гистологического счета H-score [10, 14, 15] по формуле – $S=1a+2b+3c$, где:

- a – % слабо окрашенных ядер клеток;
- b – % умеренно окрашенных ядер клеток;
- c – % сильно окрашенных ядер клеток.

Степень выраженности экспрессии ER и PR расценивали в соответствии со шкалой: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии, 11–100 – слабая экспрессия, 101–200 – умеренная экспрессия, 201–300 – выраженная экспрессия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических методов с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности расхождений (m). В качестве критерия оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали t-критерий Стьюдента. Статистические расчеты выполняли в среде электронных таблиц Excel для Microsoft Office.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ иммуногистохимических реакций с моноклональными антителами к рецепторам эстрадиола и прогестерона в эндометрии у женщин контрольной группы показал определенный уровень экспрессии стероидных гормонов в зависимости от фазы цикла и локализации. В контрольной группе женщин в первой фазе цикла отмечалась выраженная экспрессия эстрадиола и слабая экспрессия прогестерона. Во

второй фазе цикла наблюдалась обратнопропорциональная взаимосвязь: слабый уровень экспрессии эстрадиола и выраженный уровень экспрессии прогестерона с преобладанием в строме соответственно оценке H-score (табл. 1), что согласуется с исследованиями других авторов [1, 13].

Проведенное иммуногистохимическое исследование при различных видах гиперплазий показало, что гиперплазированный эндометрий по-разному экспрессирует рецепторы к эстрогену и прогестерону. Причем степень экспрессии рецепторов зависит от фазы менструального цикла и отличается в зависимости от локализации в строме или железистой ткани эндометрия. При простой ГЭ без атипии экспрессия рецепторов к эстрогенам увеличивается как в первую, так и во вторую фазу цикла с преимущественным увеличением в железах эндометрия (рис. 1). В первую фазу цикла отмечался выраженный уровень экспрессии эстрадиола как в строме, так и в железах соответственно H-score. При этом увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов в строме недостоверно, тогда как в эпителии желез количество рецепторов достоверно увеличивалось по отношению к контролю.

Во вторую фазу менструального цикла при простой гиперплазии без атипии уровень эстрогеновых рецепторов снижался по сравнению с первой фазой и соответственно H-score расценивали как умеренный ($128,6 \pm 16,4$ в строме и $196,9 \pm 14,6$ в эпителии желез). Относительно контрольной группы, где отмечалась слабая рецепторика эстрогенов, интенсивность реакции усиливалась более чем в 2 раза ($p < 0,001$), особенно в эпителии желез эндометрия (см. табл. 1).

В отличие от эстрогеновых рецепторов позитивная реакция на прогестерон при простой ГЭ без атипии имеет разную направленность в зависимости от фазы цикла. Если в первую фазу цикла у пациенток отмечалось увеличение экспрессии рецепторов к прогестерону как в строме, так и в железистой ткани эндометрия, то во второй фазе экспрессия рецепторов к прогестерону достоверно снижалась по отношению к соответствующему контролю. Причем это снижение по отношению к показателям у здоровых сочеталось с выравниванием уровня экспрессии прогестероновых рецепторов в первую и вторую фазу менструального цикла, где согласно оценке H-score определялась умеренная степень выраженности экспрессии.

При комплексной ГЭ без атипии увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов как в строме, так и в железистой ткани, не отмечалось (рис. 2). Более того, в первую фазу цикла у женщин данной группы отмечалось уменьше-

Таблица 1

Уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме и железах эндометрия в норме и при различных видах его гиперплазии (H-score), $M \pm m$

Группы	Фаза цикла	n	Экспрессия рецепторов к эстрогену		Экспрессия рецепторов к прогестерону	
			строма	железы	строма	железы
Контроль (n=18)	Первая	12	203,3±3,5	208,1±3,1	79,8±9,1	98,5±9,5
	Вторая	6	77,8 ± 11,6	96,5 ± 9,5	209,8± 11,6	201,5± 9,5
Простая ГЭ без атипии (n=41)	Первая	26	213,5±9,5	233,1±4,2*	111,7±4,2*	137,4±4,3*
	Вторая	15	128,6±16,4**	196,9±14,6**	156,3±16, **7	193,9±8,3
Комплексная ГЭ без атипии (n=36)	Первая	21	138,6±16,4*	196,9±14,6	126,2±8,1*	167,4±6,5*
	Вторая	15	96,3±7,4	114,8±5,9	97,3±9,2**	186,7±8,3
Комплексная атипическая ГЭ	Первая + вторая	12	38,6±5,2*,**	126,7±9,3*,**	28,6±12,3*,**	247,4±7,2*,**

Примечание: звездочками отмечена достоверность различий ($p < 0,05$); * – по отношению к контролю первой фазы менструального цикла; ** – по отношению к контролю второй фазы менструального цикла.

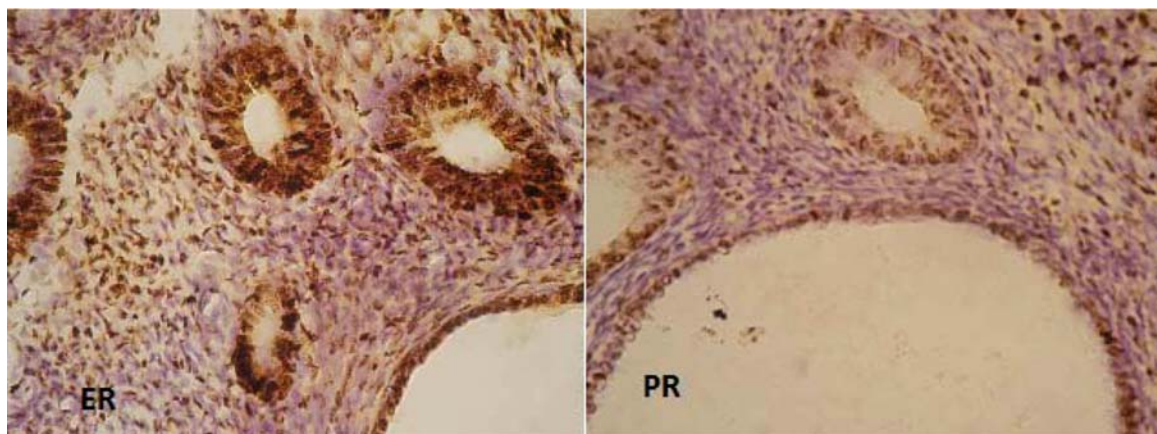


Рис. 1. Простая железистая ГЭ без атипии. ИГХ. Система визуализации EnVision™ FLEX+ . Ув. x 200. ER – экспрессия рецепторов эстрогена. PR – экспрессия рецепторов прогестерона

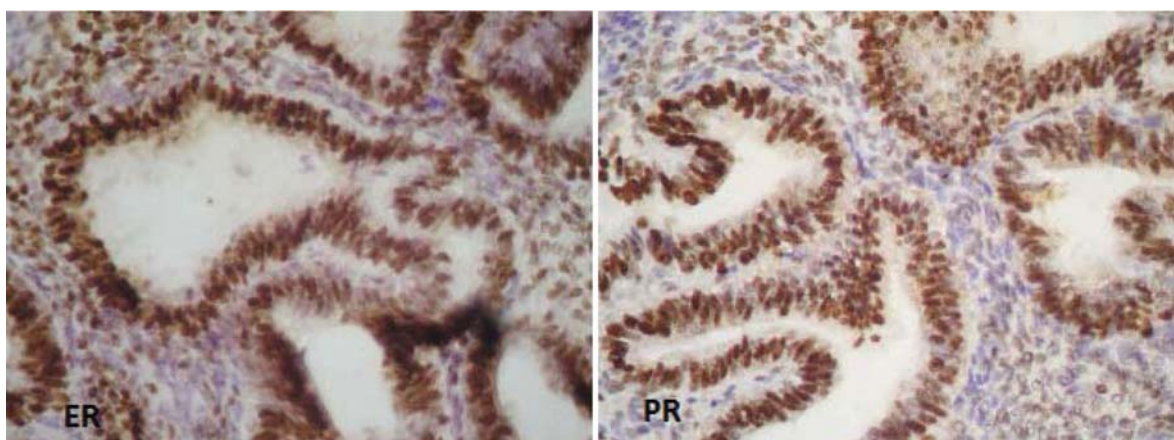


Рис. 2. Комплексная железистая ГЭ без атипии. ИГХ. Система визуализации EnVision™ FLEX+ . Ув. x 400. ER – экспрессия рецепторов эстрогена. PR – экспрессия рецепторов прогестерона

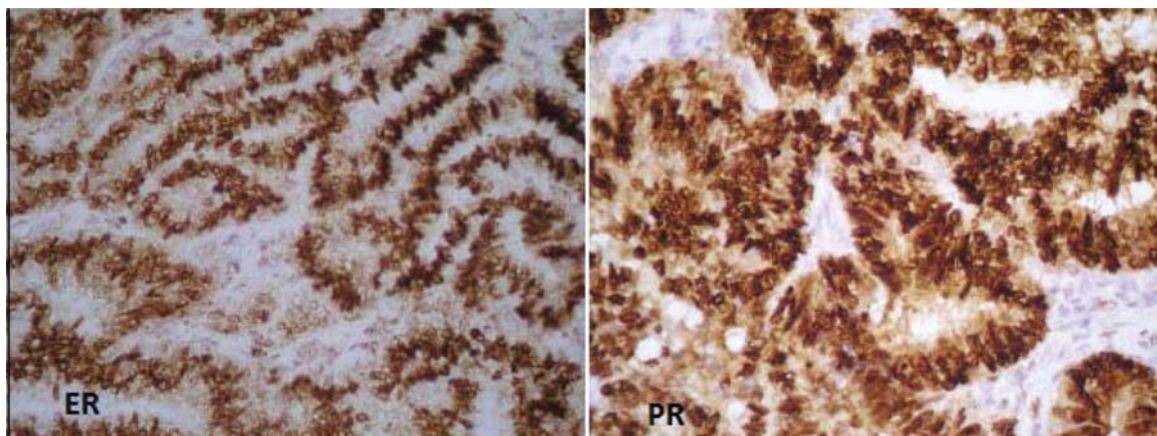


Рис. 3. Комплексная ГЭ с атипией. ИГХ. Система визуализации EnVision™ FLEX+ . ER – Экспрессия рецепторов эстрогена. Ув. x 200; PR – экспрессия рецепторов прогестерона. Ув. x 400

ние экспрессии рецепторов к эстрогену, особенно в строме эндометрия на 32% ($p < 0,01$). Рецепторы к прогестерону в эту же фазу достоверно увеличивались по сравнению с соответствующим контролем и проявлялись умеренной степенью выраженности интенсивности иммуногистохимической реакции особенно в эпителии желез.

Во вторую фазу цикла наблюдали некоторое увеличение уровня эстрогеновых рецепторов и резкое снижение рецепторов прогестерона в строме более чем в 2 раза

($p < 0,001$) по отношению к соответствующему контролю и согласно оценке H-score слабую степень экспрессии. В то же время уровень рецепторов прогестерона в железах снизился незначительно, что проявлялось умеренной степенью выраженности интенсивности реакции. Следует отметить, что разница в экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона между первой и второй фазами цикла еще более нивелировалась.

При комплексной атипической ГЭ фактически не пред-

Содержание гормонов в сыворотке крови и маточных смывах у женщин с различными видами ГЭ

Группы	Фаза цикла	n	Маточные смывы	
			Эстрадиол пг/мг	Прогестерон нМоль/г
Контроль (n=18)	Первая	12	6,38±0,81	0,42±0,08
	Вторая	6	8,23±1,18	0,71±0,11
Простая ГЭ Без атипии (n=41)	Первая	26	19,87±4,32*	0,81±0,15*
	Вторая	15	43,69±12,67**	2,24±0,65**
Комплексная ГЭ Без атипии (n=36)	Первая	21	25,72±5,09*	1,26±0,34*
	Вторая	15	27,82±4,23**	1,56±0,46
Комплексная атипическая ГЭ	Первая + вторая	12	20,7±4,99*, **	0,58±0,21

Примечание: Звездочками показана достоверность различий ($p < 0,05$); * – по отношению к контролю первой фазы менструального цикла; ** – по отношению к контролю второй фазы менструального цикла.

ставлялось возможным выявить фазу менструального цикла из-за выраженных нарушений менструального цикла по типу менометроррагий. Но при анализе экспрессии рецепторов выявлена характерная тенденция, свойственная как для экспрессии рецепторов эстрогена, так и прогестерона. В строме эндометрия отмечено достоверное снижение экспрессии обоих типов рецепторов по отношению к обоим контролям, а в железистой ткани эндометрия выявлено увеличение экспрессии рецепторов эстрогена по отношению к контролю второй фазы, и особенно рецепторов прогестерона по отношению к обоим контролям с выраженной степенью экспрессии.

На основании анализа полученных результатов складывается представление, что относительное преобладание рецепторов к эстрогенам над прогестероновыми рецепторами отмечается только при простой ГЭ. При комплексной ГЭ характерно уменьшение различий в экспрессии обоих типов рецепторов между фазами цикла, а относительное преобладание эстрогеновых рецепторов отмечается во вторую фазу цикла. При комплексной гиперплазии с атипией экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в строме эндометрия снижается, а в железистой ткани остается стабильно высокой. При этом можно отметить более высокий уровень экспрессии рецепторов к прогестерону в эпителии желез по сравнению с рецепторами к эстрогенам.

Учитывая, что реализация эффектов гормонов зависит как от состояния клеточных рецепторов, так и от уровня гормонов, нами было проведено исследование уровня стероидных гормонов в маточных смывах. При определении гормонов в маточных смывах были установлены характерные изменения уровня эстрогенов и прогестерона. Уже при простой гиперплазии при сравнении с первой фазой цикла отмечалось трехкратное увеличение эстрогенов, а при сравнении со второй фазой цикла уровень эстрогенов достоверно увеличивался в 5 раз ($p < 0,001$). При комплексной гиперплазии разница в уровне эстрогенов в первую и во вторую фазу цикла выравнивалась, превышая в среднем соответствующие контроли в 3,5–4 раза ($p < 0,001$). Такой же характер изменений отмечен и при ГЭ с атипией.

Следует отметить, что в маточных смывах выявлено и повышение уровня прогестерона, особенно выраженное при простой гиперплазии. По сравнению с контролем первой фазы цикла отмечено двухкратное повышение прогестерона, а при сравнении со второй фазой более чем трехкратное повышение показателя ($p < 0,001$). При комплексной гиперплазии показатели прогестерона, так же как и эстрогенов, практически выравниваются и превышают соответствующие контроли в 2–3 раза. Обращает на себя внимание тот факт, что при комплексной гиперплазии с ати-

пией уровень прогестерона практически возвращается к уровню контрольных значений у здоровых обследованных. Таким образом, более выраженное увеличение в маточных смывах уровня эстрогенов по сравнению с прогестероном при всех типах гиперплазий можно расценивать как развитие относительной локальной гиперэстрогении.

Анализируя изменения в уровне половых гормонов в маточных смывах следует отметить, что уровень местных гормонов эффективно отражает локальные перестройки в изменении гормонального фона. Наряду с характером экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону по уровню гормонов внутриматочных смывов можно судить о характере гиперпластического процесса и роли гормональных изменений в его развитии.

Дисбаланс экспрессии стероидных рецепторов в эндометрии часто развивается на фоне нормального профиля сывороточных гормонов, что может свидетельствовать о повреждении рецепторного аппарата на тканевом уровне или локальном нарушении функции паракринных и аутокринных факторов, регулирующих экспрессию рецепторов эстрогена. Считается, что именно наличие гиперэкспрессии ER в середине лютеиновой фазы менструального цикла может быть лучшим биомаркером нарушения функции эндометрия [3]. С другой стороны, отсутствие физиологического снижения ER в среднесекреторную фазу менструального цикла может быть связано с неадекватными уровнями прогестерона в сыворотке крови, чрезмерной экспрессией ароматаз, коактиваторов стероидных рецепторов или некоторых провоспалительных цитокинов [16].

Следует отметить, что в нашем исследовании наиболее существенная разница как в состоянии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, так и в уровне внутриматочных гормонов отмечена при простой ГЭ. При комплексной ГЭ происходит нивелирование разницы показателей как в зависимости от фазы цикла, так и по уровню относительного изменения локального содержания эстрогенов и прогестерона и экспрессии рецепторов к ним в тканях эндометрия. Эта тенденция характерна и для атипической ГЭ, при которой на фоне относительного преобладания местных эстрогенов в тканях желез начинает превалировать экспрессия рецепторов к прогестерону. Данный результат позволяет предположить, что при простой гиперплазии гормональные нарушения с развитием относительной и абсолютной эстрогении является существенным фактором развития гиперплазии, а при комплексной гиперплазии без атипии и с атипией, кроме нарушений гормонального фона, можно предположить наличие других механизмов, способствующих формированию и прогрессированию патологии.

ВЫВОДЫ

1. Развитие гиперпластических процессов в эндометрии сопровождается изменением экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в строме и железах эндометрия с формированием относительного или абсолютного преобладания эстрогеновых рецепторов. Наиболее выражено преобладание экспрессии эстрогеновых рецепторов при простой гиперплазии и во вторую фазу менструального цикла при комплексной ГЭ.

2. При комплексной ГЭ без атипии и с атипией разница изменений в экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону по отношению к нормальной ткани нивелируется и при комплексной гиперплазии с атипией отмечено превалирование экспрессии прогестероновых рецепторов с преимущественной локализацией в эпителии желез эндометрия.

3. При ГЭ выявлено повышение содержания внутриматочных эстрогена и прогестерона с относительным преобладанием эстрогенов, что свидетельствует о формировании локальной гиперэстрогении. Определение внутриматочных гормонов может использоваться для оценки степени гормональных нарушений и течения гиперпластических процессов эндометрия.

Експресія рецепторів до стероїдних гормонів і рівень естрогену та прогестерону в маткових змивах жінок з гіперплазією ендометрія
Т.Ф. Татарчук, Є.П. Коваленко, Т.Г. Філоненко, А.В. Кубишкін

Проведено вивчення експресії рецепторів до стероїдних гормонів в стромі і залозистій тканині ендометрія, а також рівня естрогену і прогестерону в маткових змивах у жінок з різними видами гіперплазій ендометрія. При всіх видах гіперплазій ендометрія виявлено підвищення вмісту внутрішньоматкових естрогену і прогестерону з відносним переважанням естрогенів. Також встановлено переважання експресії естрогенових рецепторів при простій гіперплазії і в другу фазу менструального циклу при комплексній гіперплазії ендометрія. При комплексній гіперплазії ендометрія відбувається нівелювання різниці в локальному вмісті естрогенів і прогестерону та експресії рецепторів до них у тканинах ендометрія. Передбачається, що у формуванні важких форм гіперплазій ендометрія, крім відносної чи абсолютної гіперестрогенії, можуть брати участь інші механізми, а визначення внутрішньоматкових гормонів поряд з рівнем експресії рецепторів можна використовувати для оцінки ступеня гормональних порушень і перебігу гіперпластичних процесів ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, стероїдні гормони, рецептори, естрогени, прогестерон.

Expression of steroid hormones receptors and the level of estrogen and progesterone in uterine lavage fluid in women with endometrial hyperplasia
T.F. Tatarchuk, Ye.P. Kovalenko, T.G. Filonenko, A.V. Kubyshkin

Steroid hormones receptors expression in the stroma and glandular tissue of the endometrium, as well as estrogen and progesterone level in uterus lavage fluid of women with different types of endometrial hyperplasia it was study. In all types of endometrial hyperplasia elevated levels of intra-uterine estrogen and progesterone with a relative

predominance of estrogens it was showed. Also shows the prevalence of estrogen receptor expression in simple hyperplasia and in the second phase of the menstrual cycle in complex endometrial hyperplasia. In the complex endometrial hyperplasia the difference in the local content of estrogen and progesterone and receptor expression to them is leveling in the tissues of the endometrium. It is assumed that the formation of severe endometrial hyperplasia may involve other mechanisms, different from relative or absolute hyperestrogeny, and investigation of intrauterine hormones together with the receptor expression can be used to hormonal disturbances study and the endometrial hyperplasia development.

Key words: endometrial hyperplasia, steroid hormones, receptors, estrogen, progesterone.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмертная В.С. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия женщин с первичным и вторичным бесплодием / Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебrenникова К.Г., Бабиченко И.И. // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 4. – С. 31–34.
2. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / Шарпова О.В. и соавт. // Пробл. репрод. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 31–36.
3. Дюжева Е.В. Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н., Коган Е.А. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Дюжева Е.В. Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н., Коган Е.А. // Вестник РУДН. Серия Медицина: Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 98–104.
4. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
5. Микроскопическая техника / Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. – М., Медицина, 1996. – 548 с.
6. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. Проблема патогенеза и патогенетической терапии. – Ст.-Петербург: ЭЛБИ, 2000. – 236 с.
7. Пашков В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия / Пашков В.М., Лебедев В.А., Коваленко М.В. // Вопр. гин. акуш. и перинатол. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 51–59.
8. Татарчук Т.Ф. Сучасні принципи діагностики та лікування лейоміоми матки / Татарчук Т.Ф., Косяк Н.В. // Сімейна медицина. – 2005. – № 4. – С. 67–73.
9. Татарчук Т.Ф. Анатомо-функціональні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косяк, Т.Д. Задорожна // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 5 (41). – С. 120–127.
10. A multicentre study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification / McClelland R.A., Wilson D., Leake R. et al. // Eur. J. Cancer. – 1991. – V. 27. – P. 711–715.
11. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry / Dabbs D.J. – London: Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
12. Endometrial cancer / Amant F. et al. // Lancet. – 2005. – V. 366. – P. 491–505.
13. Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause / Snijders M., de Goeij A., Debets-Te Baerts M. et al. // J. Reprod. Fertil. – 1992. – V. 94. – P. 363–371.
14. Quality assurance for detection of estrogen and progesterone receptors by immunohistochemistry in Austrian pathology laboratories / Regitnig P., Riner A., Dinger H.P. et al. // Virchows Arch. – 2002. – № 441. – P. 328–334.
15. Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems / Rhodes A., Jasani B., Barnes DM. et al. // J. Clin. Pathol. – 2000. – V. 53. – P. 125–130.
16. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium / Gregory C.W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – V. 87 (6). – P. 2960–2966.

Нарушение менструальной функции у юных/молодых женщин после психоэмоциональной стрессовой ситуации

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, Н.В. Пивнева², Н.В. Воленко¹

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

²Городской клинический родильный дом № 1, г. Кривой Рог

Нами проведено обследование 57 пациенток в возрасте от 17 до 23 лет с нарушениями менструальной функции (НМФ) от 5 мес до 2,5 года.

Целью настоящего исследования явилось восстановление менструальной функции и различных расстройств нервно-психического напряжения после перенесенного стресса – «неудачной любви» – методом комплексной фитогомеопатической терапии.

Применение фитотерапии и альтернативных гормональному лечению юных/молодых женщин фитогомеопатических препаратов, таких, как Циклодинон, Ременс, Дисменорм и Тазалок в комплексной терапии, являются основным механизмом для нормализации менструальной функции, устранения эстроген-прогестеронового дисбаланса, снижения повышенной секреции пролактина путем влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую регуляцию.

Ключевые слова: менструальная функция, стресс, юные/молодые женщины, фитогомеопатическая терапия.

Эндокринная система юных/молодых женщин является одним из наиболее чувствительных индикаторов состояния их здоровья, так как при первых проявлениях психоэмоционального стресса – «неудачной любви» – часто проявляется нарушением менструальной функции (НМФ).

Комплексное воздействие разнообразных внешних травмирующих факторов могут в определенной мере повлиять и значительно ухудшить качество жизни юных/молодых женщин посредством влияния на общее состояние здоровья, на сексуальную жизнь и социальную активность. Как известно, функциональное состояние у молодых женщин подтверждается стабильностью менструальной функции и высокой степенью фертильности. Основной формой нормального функционирования репродуктивной системы является овуляторный менструальный цикл, а также, согласно данным литературы, известно, что у здоровых молодых женщин, имеющих регулярный менструальный цикл, частота ановуляции минимальна и составляет около 1,8–2%. У женщин с переменным (лабильным) менструальным циклом с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) частота ановуляции при этом возрастает до 7,7% [1–3].

Дисфункция гипоталамических структур головного мозга определяет широкий спектр периферической симптоматики, при этом ведущими являются эндокринно-обменные, неврологические и эмоциональные проявления. Состояние репродуктивной системы юных/молодых женщин после стрессовой ситуации с нарушенным менструальным циклом характеризуется дисбалансом половых гормонов различной степени выраженности. Это приводит чаще всего к недостаточности лютеиновой фазы цикла или к стойкой ановуляции с явлениями абсолютной или относительной гиперэстрогении.

НМФ по типу меноррагий, метроррагий, а также дисфункциональных маточных кровотечений являются, как известно, наиболее частой формой патологии репродуктивной

системы. Их частота составляет, по данным литературы, 15–53% [1–5].

Клинически это выражается в возникновении маточных кровотечений – дисфункциональных, дисменореи или появлением редких, скудных менструаций с развитием в дальнейшем аменореи, не связанной с органической патологией органов малого таза (миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, опухоли яичников, эндометриоз), а также системной патологии (заболевание крови, печени, эндокринных желез).

Изменениям в системе гемостаза, наряду с гормональными нарушениями, принадлежит значительная роль в патогенезе дисфункциональных маточных кровотечений в различные возрастные периоды жизни пациентки [2, 5, 8]. Не так уж редко после стрессовой ситуации у юных/молодых женщин наблюдается дисменорея.

Дисменорея – циклически повторяющийся болевой синдром, который обусловлен комплексом нейровегетативных, обменных и поведенческих нарушений, сопровождающих менструальное отторжение эндометрия. Причинные факторы первичной или функциональной дисменореи на данный период изучения этой патологии не установлены. Среди различных этиологических факторов первичной дисменореи наибольшей популярностью пользуется простагландиновая, наследственная и эндокринная теории. Е.А. Iglesias, S.M. Sourey (1999) [6] рассматривают дисменорею также как болевой синдром, в основе которого лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, приводящей к гиперпродукции простагландинов (Пг).

Действительно, большинство исследователей связывают возникновение первичной дисменореи с высоким уровнем Пг F_{2a} и E₂ и/или с увеличением соотношения ПГF_{2a}/ПГЕ₂ в менструальном эндометрии. ПГЕ₂ и ПГF₂ являются мощными стимуляторами сократительной деятельности миометрия. Однако, как указывают Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский (2003) [1], Пг сами по себе не являются модуляторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам.

В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович (2005) [7] отмечают, что Пг образуются в клетках эндометрия, эндотелия сосудов матки, гранулезных клетках фолликулов, в миометрии и в мышечных волокнах маточных труб. Пг быстро инактивируются в кровяном русле, запас Пг в организме отсутствует. Эстрогены стимулируют синтез Пг. Влияние прогестерона на синтез Пг сложнее. Синтез Пг тормозится и поэтому деградация Пг замедляется, поэтому Е. Deligeoroglou (2000) [8] сообщает, что содержание Пг в секреторном эндометрии примерно в 5 раз выше, чем в пролиферативном.

G. Chandehuri предложил следующую гипотезу для объяснения причин дисменореи. За 48–72 ч до начала менструаций, в самом начале лютеиновой фазы цикла, происходит резкое снижение уровня прогестерона. Это снижение является пусковым механизмом для усиленного распада арахидоновой кислоты – материнской субстанции всех Пг и тром-

боксанов. Синтез Пг повышается, следствием чего является усиление судорожной готовности миомерия. Гипотеза убедительная, однако непонятно лишь одно: этот процесс имеет место у всех женщин с овуляторными циклами, но дисменореей страдают далеко не все [7].

В своей публикации J. Abu и соавторы (2000) [9] приводят убедительные доказательства того, что помимо арахидоновой кислоты, из которой под влиянием энзима циклооксигеназы образуются Пг, метаболизирующиеся в простагландины и тромбоксаны. Помимо циклооксигеназы существенный вклад в сократительную активность миомерия, в развитие болевого синдрома может вносить другой фермент – липооксигеназа, служащий источником образования новой группы биологически активных веществ с еще более мощными констрикторными свойствами, – это лейкотриены В₄, С₄, Д₄, Е₄.

Наследственная обусловленность этой патологии подчеркивает важность исследования состояния здоровья матери для разработки действенных мер профилактики функциональной дисменореи в пубертатном возрасте. В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова (1999) [10] в своей работе установили, что роль наследственности в развитии дисменореи велика, так как у 30% пациенток матери и сестры страдали болезненными менструациями.

Наследственные факторы больше проявляются на фоне промышленных загрязнений окружающей среды – при ослабленном иммунологически несостоятельном организме, которые влияют на сроки полового созревания: стадии полового созревания и возраст менархе в исследованиях одной-двух близнецов практически идентичны [12].

D. Wu и соавторы (2000) [11] при молекулярно-биологических исследованиях выявил роль полиморфизма цитохрома P450 2D6 и глутатион-S-трансферазы M₁ (CSTM₁) в формировании устойчивого синдрома дисменореи.

Болевая реакция представляет собой наиболее инертную и сильную безусловную реакцию организма, и именно поэтому на ее основе особенно быстро образуются условные связи (при патологических состояниях, которые связаны с наличием более или менее длительного болевого ощущения). Это обстоятельство приводит к тому, что наличие длительно существующей или часто повторяющейся боли создает совершенно определенный клинический статус юных/молодых женщин, который раньше называли «ипохондрический».

Л.Р. Аветисова (1990) [13] отмечает, что немало сторонников имеет теория усиления сокращений миомерия, способствующих повышению внутриматочного давления и развитию спастической боли.

Поскольку боль четко связана с менструацией, а именно с кратковременным предменструальным периодом в течение (1–2 дней), с первым днем менструаций, и прекращаются уже в конце первого дня, а иногда и вообще с начала кровотечения, возникло предположение, что в патогенезе функциональной дисменореи основную роль играют яичниковые гормоны – в частности, как упоминалось, гиперэстрогения, недостаточность фазы желтого тела или ановуляция и сопровождающая их гипопрогестеронемия. Но, в тоже время, доказать нарушение уровня эстрадиола и прогестерона при дисменорее не удалось.

Гормональные соотношения не отличались от таковых при овуляторном цикле (не нарушенном цикле) и болезненных менструациях. Особое внимание в нашем исследовании было уделено дисменорее, так как в отличие от дисфункциональных маточных кровотечений олигоменореи, опсоменореи, аменореи, чаще наблюдается наследственная предрасположенность к этой патологии.

При стрессовой ситуации основным проявлением нару-

шенного менструального цикла является дисменорея. У юных/молодых пациенток после стрессовой ситуации часто встречается вторичное иммунодефицитное состояние, поэтому вовлеченная в патологический процесс выявляется не только психоэмоциональная сфера, вегетативная нервная система, но и иммунная система [4, 14].

Одним из частых проявлений психовегетативного синдрома является психологический стресс, который часто развивается под действием вышеуказанных факторов.

Как особое психологическое состояние оно связано с зарождением и проявлением эмоций, ограничивается не только эмоциональным феноменом, а детерминировано и отражается в мотивационных, когнитивных волевых, характерологических и других компонентах личности.

Выделение психогенного фактора в качестве отдельной формы среди клинических вариантов НМФ основано на этиологическом критерии.

Длительное психоэмоциональное напряжение приводит к нарушению процесса адаптации и развитию заболевания – НМФ.

Этот подход обоснован представлениями о функциональном характере нарушений в системе гипоталамус – гипофиз – яичники – надпочечники.

Целью настоящего исследования явилось восстановление менструальной функции и различных расстройств нервно-психологического напряжения после перенесенного стресса – «неудачной любви» – методом комплексной фитогомеопатической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании отобраны для обследования 57 пациенток в возрасте от 17 до 23 лет, страдающие НМФ от 5 мес до 2,5 года. Женщины по характеру НМФ были разделены на 3 группы: 1-я группа – 26 (45,6%) пациенток при регулярном ритме менструаций – у 17 (29,8%) имела место недостаточность лютеиновой фазы, у 9 (15,7%) – ановуляция; 2-я группа – 22 (38,5%) женщины с дисменореей, 3-я группа – 9 (17,5%) пациенток с олигоменореей и вторичной аменореей.

Контрольная группа представлена 10 фенотипически здоровыми женщинами с нормальной менструальной функцией, которые практически полностью сопоставимы по возрасту и социально-экономическому положению.

У всех 57 отобранных пациенток до наступления длительного переживания психического стресса, менструальный цикл не был нарушен. Наступление менархе у всех 57 юных/молодых женщин было с 11–13 лет, регулярно от 3 до 5 дней, через 24–28 дней, безболезненно.

При оценке репродуктивного анамнеза у 3 девушек был артифициальный аборт.

Все исследуемые пациентки использовали различные методы контрацепции – гормональные, барьерные (презервативы) и прерванный половой акт.

Состояли в браке 11 (19,2%) женщин, из них 5 – в неофициальном, остальные 46 (80,7%) – незамужние.

Критериями исключения являлись: органическое заболевание органов репродуктивной системы, отсутствие в анамнезе указаний на нарушение менструального цикла, отсутствие заболевания психовегетативной системы, экстрогенитальные заболевания и наследственные синдромы. Проведено тщательное комплексное обследование (клиническое, психологическое, гормональное, ультразвуковое и рентгенологическое).

Состояние гипоталамо-гипофизарной системы оценивали по результатам концентрации гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин) и половых стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон) в плазме крови с помощью имму-

нохимического хемилюминесцентного автоанализатора «UMMULITE-1000», США. Исследование содержания в плазме крови гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) проводили также на автоанализаторе «UMMULITE-1000», США.

Содержание 17-КС и 17-ОКС (с фракциями) в суточной моче определяли колориметрическим методом с использованием цветной реакции в модификации М.А. Креховой.

Для объективной оценки, особенно пациенткам 2-й и некоторым из 3-й группы, проводили динамический контроль за состоянием эндометрия.

С помощью ультразвукового исследования с использованием цифровой УЗ-системы – экспертного класса «Voluson 730 Pro» GE (США) 3D/4D датчики 2–5 МГц и 5–9 МГц на протяжении менструального цикла.

В некоторых случаях проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ). Для выявления актуального психического состояния применяли модифицированный метод многостороннего исследования личности, разработанный Ф.Б. Березиным [15]. Личностную и реактивную тревожность оценивали по шкале Г.Д. Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина [16, 17].

Наряду с клиническим, гормональным, психологическим и ультразвуковым исследованием всем юным/молодым пациенткам проводили обследование, включая электроэнцефалографию (ЭЭГ).

С целью выявления роли наследственных факторов в возникновении НМФ применяли клинко-генеалогический метод исследования.

Цитогенетическое исследование проводили путем изучения культуры лимфоцитов периферической крови, приготовленной по стандартной методике с дифференциальной G и C окраской хромосом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина 26 пациенток 1-й группы после перенесенного стресса при психологических исследованиях выявила различные черты характера, которые у большей части пациенток – у 21 из 26 (80,7%) – по своей выраженности, хотя и не достигали уровня патологии, но представляли крайние варианты нормы (акцентуация). Главным причинным фактором явился отказ партнера от полового акта из-за отсутствия сексуального эффекта. У этих пациенток наблюдались недостаточность лютеиновой фазы и ановуляция.

Особое место занимали психогенные реакции у пациенток 2-й группы, связанные с переживаниями по поводу своей половой неполноценности, уход партнеров из-за отсутствия полового влечения и специфического сладострастного чувства. Клиническая картина у 22 пациенток проявлялась психогенной альгодисменореей, у них наблюдалась эмоциональная нестабильность с отчетливой тенденцией к ухудшению настроения; сниженное либидо и чувства оргазма; панический страх своей неполноценности перед ожиданием партнера.

У 9 пациенток 3-й группы развилась психогенная олигоменорея и аменорея. Причинным фактором у этих несчастных женщин явилось расторжение брака.

После такой стрессовой ситуации пациентки были «съемными горем» по поводу своей «женской неполноценности».

Клиническая картина этого психогенного синдрома, наряду с прекращением менструации, характеризовалась симптомами гиперстенического состояния повышенной раздражительности, несдержанности, нетерпеливости, нередко вспыльчивости с налетом злости.

Повышенная утомляемость выражалась больше субъективным чувством усталости и не сопровождалась заметным снижением психической продуктивности. В содержании переживаний доминировали мысли об одиночестве (нереализованном материнстве), опасения, что их никто не понимает (родственники), что все хорошее в жизни (дружба, любовь) – пройдет мимо них.

У всех исследуемых пациенток на фоне НМФ, психогенного синдрома наблюдались симптомы гиперестезии, особенно у пациенток 2-й группы.

Весомым компонентом психогенных гениталгий являются застойные явления в области малого таза и наружных половых органов, усиливающиеся в условиях психологического стресса – «неудачной любви». У 57 юных/молодых женщин на фоне астенического состояния наблюдались достаточно продолжительные тревожные и депрессивные реакции. Для их содержания были характерны опасения за состояние своих генеративных функций, сомнения в своей физической способности к деторождению. В сознании доминировали представления о собственной малочисленности, ненужности, тягостные мысли о своей «участи» – обреченности на полное одиночество, отсутствие любви и «сладострастия», бездетность («Страшно, что никогда не будет детей – боялась бесплодия»).

Вегетативные расстройства выражались в сосудистой лабильности, ортостатических обмороков не наблюдалось.

При бимануальном исследовании установлено соответствующее возрасту состояние наружных и внутренних половых органов у всех 57 пациенток.

В период объективного обследования у 57 пациенток и у 10 пациенток контрольной группы была отмечена нормальная фенормограмма, хорошо развитые грудные железы.

У 26 пациенток менструальный цикл не нарушен, регулярный, через 26–28 дней. Проведенное УЗИ показало следующую эхографическую картину: наличие кистозно-атрезировавшихся фолликулов размерами 5–7 мм и числом до 9–10.

При доплерометрии и цветном картировании выявлен усиленный кровоток и обильная сосудистая сеть стромы. Гормональный фон у пациенток с ановуляторным циклом характеризовался более низким уровнем эстрогенов в фолликулиновую и лютеиновую фазы по сравнению с юными/молодыми женщинами контрольной группы, имеющими овуляцию.

Уровень прогестерона с нарушенной лютеиновой фазой был на более низком уровне по сравнению с женщинами контрольной группы.

Гормональные соотношения у 22 пациенток после перенесенного стресса с дисменореей не отличались от таковых у женщин контрольной группы с овуляторным нормальным циклом и безболезненными менструациями. Исключение составили 9 пациенток из 22 (18,2%), у 4 пациенток из которых яичниковые гормоны были повышены, т.е. имели место гиперэстрогения, недостаточность желтого тела или ановуляция и сопровождающая их гипопрогестеронемия. У 3 пациенток в возрасте от 19–21 года с подозрением на эндометриоз, проведены все современные методы исследования: эхография лапароскопия и молекулярно-генетическая диагностика – выявление мутаций в генах II фазы детоксикации (GSTM1, GSTT1, GSTP1) – диагноз эндометриоза не подтвердился.

У 5 из 22 (22,7%) пациенток обнаружено многократное повышение уровня пролактина. Возможно выявленный дисбаланс концентрации в сыворотке крови половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) и повышение экскреции пролактина у этих девушек привели к дисгормональной гиперплазии грудных желез. У 13 женщин с однократным повы-

шением пролактина и у 5 с многократной гиперпролактинемией проводили комплексное изучение функции щитовидной железы.

Исследование экскреции тиреоидных гормонов (ТТ4, ТТ3, СТЗ, СТ4, ТТГ) выявлено у 9 пациенток гипофункцию щитовидной железы. Согласно данным литературы, невозможно сделать определенное заключение о влиянии пролактина на развитие мастопатии, но в тоже время известно, что гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения дисгормональной гиперплазии грудных желез в 3,8 раза.

У 3 женщин из 2-й группы с ациклическим менструальным циклом по данным УЗИ было характерное увеличение размеров матки, толщины эндометрия, персистенция фолликулов, отсутствие желтого тела или уменьшение его размеров. Такие данные можно расценивать как свидетельствующие о гиперэстрогенной ановуляции или о гиперэстрогенной недостаточности лютеиновой фазы. Это подтверждается результатами гормонального исследования: повышение концентрации эстрадиола на 3–4-й и 20–23-й день менструального цикла, снижение величины уровня прогестерона (в 8 раз) на 20–23-й день, снижение величины индексов прогестерон/эстрадиол и тестостерон/эстрадиол.

У 3 пациенток 3-й группы со вторичной аменореей при гормональном исследовании обнаружено снижение уровня гонадотропинов, эстрогенов и ТЗ, Т4, а показатели экскреции АКТИГ, кортизола были повышены.

Однако проведенные пробы с эстроген-гестогенами и гонадотропин релизинг-гормоном (ГнРГ) – отрицательные.

При МРТ органической патологии не выявлено. У остальных 6 пациенток этой же группы с регулярными менструациями через 28–30 дней, впоследствии наступила олигоменорея – гормональное исследование показало повышение ЛГ – больше 10 МЕ/л, повышение ЛГ/ФСГ – > 2,7 МЕ/л, повышение уровня тестостерона. Проведенное УЗИ показало следующую эхографическую картину в наличии кистозно-атрезирующихся фолликулов размером 4–6 мм и числом до 11. При доплерометрии и цветном картировании выявлен усиленный кровоток и обильная сосудистая сеть стромы.

При эхографии у женщин контрольной группы определяли признаки овуляции с полноценной лютеиновой фазой, полноценное желтое тело размером $2,65 \pm 0,18$ см., нормальная толщина эндометрия $1,47 \pm 0,07$ см на 20–23-й день цикла и признаки его адекватной секреторной трансформации. Нарушений кровотока в строме яичника или яичниковой ветви маточной артерии на стороне формирования желтого тела не выявлено. Наши результаты согласуются с данными других авторов [2, 18].

Характер нервно-психических нарушений в значительной степени зависел от особенностей личности.

Они не только влияли на тип ситуативной реакции, но определяли характер вторичной реакции на состоявшееся одиночество.

При лабильной акцентуации преобладали аффективные – тревожные и депрессивные реакции. У пациенток с сенситивными психастеническими чертами при депрессии преобладало тоскливое чувство, размышления о безысходности своего положения.

Пациенткам с астеноневротическими чертами был больше свойствен астенический компонент депрессии.

Изучение и сопоставление данных ЭЭГ у юных/молодых женщин с НМФ с учетом гормонального дисбаланса показывает, что эти изменения отражают функциональные сдвиги в большей части в структуре лимбикоретикулярного комплекса.

Так, у этих пациенток в лютеиновой фазе цикла отмечалось усиление активности эрготропных срединно-стволовых

активизирующих структур мозга, проявляющиеся в увеличении моды α режима на 1,3–2,5 цикла, снижение его амплитуды и индекса до 36–42,5%, увеличение β -активности низкой амплитуды при сохранении пространственного распределения активности и нормального рисунка ЭЭГ.

При цитогенетическом исследовании не обнаружены хромосомные aberrации у 57 пациенток.

Подводя итог наших исследований у юных/молодых женщин во всех группах, выявлена гетерогенность недостаточности лютеиновой фазы, что чрезвычайно важно для дифференцированного подхода к лечению пациенток. Результаты наших исследований свидетельствуют, что наиболее информативными являются гормональные исследования и эхоскопия для данной категории исследуемых отобранных пациенток. С нашей точки зрения, что касается других современных методов исследования (гистероскопии, лапароскопии, аспирационной биопсии – инструментом Пайпеля), то их следует проводить только по строгим показаниям. У наших отобранных юных/молодых женщин таких показаний не было. Это подтверждается результатами комплексного обследования и лечения.

Следует отметить, что ряд специалистов с большой осторожностью относятся к возможности применения гормональной регуляции менструального цикла у юных/молодых пациенток с НМФ после перенесенного стресса.

Мы тоже придерживаемся такого мнения, чтобы «не навредить» здоровью пациенток с психогенной формой нарушения менструации, так как это может привести к увеличению интенсивности обменных и вегетативных нарушений на фоне приема гормональных препаратов [19, 20].

Между тем, далеко не все юные/молодые женщины могут или готовы принимать гормональные препараты, поскольку любая терапия имеет свои показания и противопоказания.

Поэтому существует альтернативный способ коррекции НМФ – прием фитогомеопатических препаратов – растительных веществ, структурно и функционально близких к половым и стероидным гормонам [21].

Влияние фитогомеопатической терапии на здоровье юных/молодых женщин активно изучается, в том числе в ходе рандомизированных клинических исследований.

Наиболее выраженный эффект этого лечения был достигнут в отношении нейровегетативных симптомов, и существенно положительная динамика обменно-эндокринных и психоэмоциональных проявлений установлена у пациенток с НМФ. В связи с этим у таких пациенток, у которых менструальный цикл нарушен под воздействием «любовного стресса», использовать заместительную гормональную терапию нет необходимости и нецелесообразно.

Поэтому с такими пациентками необходимо проводить индивидуальные беседы с учетом травмирующих параметров ситуации, частоты или длительности переживания стресса. А также учитывать индивидуально-психологические особенности личности юных/молодых женщин.

Таким образом, этим пациенткам мы рекомендуем седативную терапию с включением следующих препаратов:

Таравит – антистресс по 1 таблетке в день во время еды в течение 3 мес.

Тенотен – по 1 таблетке 3 раза в сутки держать во рту (не разжевывая и не глотая) до полного растворения. Курс терапии 90 дней.

Норвоксель – по 1 таблетке сублингвально 3 раза в день за 20 мин до еды на протяжении 8 нед.

Методов терапии с каждым годом становится все больше и больше. Общеизвестно, что от правильного применения современных методов терапии зависит успех лечения. В этом отношении представляют интерес следующие препара-

ты: Циклодинон, Дисменорм, Ременс, Тазалок для восстановления гормонального равновесия.

Комплексное лечение включало назначение различных фитогомеопатических препаратов НМФ с дифференцированным подходом.

Так, 26 пациенткам с недостаточностью лютеиновой фазы и ановуляцией назначили Циклодинон – по 1 таблетке 1 раз в день, без перерыва в период менструаций. Общий курс лечения этой группы пациенток составил 3 мес.

22 юным/молодым женщинам с альгодисменореей рекомендовали препарат Ременс в следующей дозе: 20 капель препарата развести в 15 мл (1 столовой ложке) воды, принимать 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 ч после еды, а также наряду с препаратом Ременс – 5 пациенткам с гиперпролактинемией и 9 с гипофункцией щитовидной железы назначали препарат Тазалок – 50 капель на 100 г воды 3 раза в день.

Таковую терапию пациентки проходили в течение 90 дней. Девяти женщинам с гипофункцией щитовидной железы, показатели которых (ТТГ, Т3, Т4), колебались на нижней границе нормы, специальную терапию препаратом Эутирокс не назначали.

Девяти пациенткам 3-й группы с психогенной олигоменореей и аменореей назначали Дисменорм по 2 таблетки 3 раза в день сублингвально за 30 мин до еды, медленно их рассасывая в течение 3 мес.

Все указанные выше фитогомеопатические препараты являются средствами заместительной альтернативой гормональной терапии, которые улучшают гормональную регуляцию циклических изменений в эндометрии, обеспечивают сложным взаимодействием ЦНС и системы гипоталамус–гипофиз–яичники. Нарушение взаимодействия в этой цепи может привести к расстройствам менструальной функции, в том числе к вторичной аменорее.

Заслугой этих препаратов, особенно Тазалока, является и то, что они вызывают допаминергические эффекты снижения продукции пролактина, т.е. устраняют гиперпролактинемию.

Как известно, повышенная концентрация пролактина приводит к нарушению секреции гонадотропинов, в результате чего могут возникать нарушения при созревании фолликулов, овуляции, стадии желтого тела, что приводит к дисбалансу между эстрадиолом и прогестероном. Дисбаланс между половыми гормонами вызывает менструальные нарушения, а также мастодинию. В отличие от эстрогенов и других гормонов, пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в грудных железах, усиливая образование соединительной ткани и вызывая дилатацию молочных протоков. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в грудных железах и купирует болевой синдром, устраняет недостаточность желтого тела. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. Устраняется эстроген-прогестероновый дисбаланс путем влияния на гипоталамо-гипофизарную регуляцию.

В заключение необходимо подчеркнуть, что после проведения общей комплексной терапии достоверно изменились показатели гормонального профиля, выявлены положительные изменения параметров, характеризующие эндокринный фон.

Снижение концентрации ЛГ до $4,07 \pm 2,7$ мМЕ/л почти соответствовало таковому в контрольной группе ($4,05 \pm 2,27$ мМЕ/л) и достоверно варьировало индексы ЛГ, ФСГ. Поэтому соотношение ЛГ/ФСГ у наших исследуемых пациенток не было повышенным.

Во время исследования у 57 юных/молодых женщин обнаружено более низкое содержание глобулина ($33,5 \pm 12$ нмоль/л),

чем в контрольной группе ($65,0 \pm 5,5$ нмоль/л), связывающего половые стероиды (ГСПС) ($P < 0,001$).

После окончания лечения (90 дней) выявлены изменения, которые сопровождались повышением уровня ГСПС до $64,7\% \pm 5,5$, что достоверно в одинаковых единицах с контрольной группой ($65,0 \pm 5,5$ нмоль/л).

У 5 пациенток с гиперпролактинемией во 2-й группе, как в раннюю фолликулярную, так и в лютеиновую фазы цикла, средние конечные показатели уровня пролактина снизились до нормальных значений, составив 269–677 мМЕ/л и 477–617 соответственно.

Вместе с улучшением гормонального пейзажа отмечались положительные результаты в характере менструального цикла у 41 (71,9%) юной/молодой женщины.

У 7 женщин с психогенной олигоменореей и вторичной аменореей после нормализации «любовных» отношений, а у 3 пациенток с урегулированием внутрисемейного фактора – возвращение «возлюбленного», менструальный цикл нормализовался буквально в течение 1 мес. Эти пациентки проходили фитогомеопатическую терапию всего в течение 24 дней, дальнейшее лечение им не понадобилось.

Наши результаты еще раз свидетельствуют, что таких пациенток, у которых менструальный цикл нарушен под воздействием «любовного» стресса, лечить заместительной гормональной терапией нет необходимости и нецелесообразно.

По результатам ЭЭГ в контроле у 41 и у 7 юных/молодых женщин после проведенной терапии с учетом нормализации гормонального фона в структуре лимбико-ретикулярного комплекса никаких нарушений не наблюдалось.

Ранее выявленные изменения отражали чисто функциональные сдвиги в большей части в структуре лимбико-ретикулярного комплекса.

Нормализовались психоэмоционально-неврологические расстройства, у этих пациенток не установлено эмоциональной раздражительности, возбуждения, тоски – депрессивных реакций, чувства одиночества, нарушения сна.

Благодаря расширенному обследованию юных/молодых женщин с НМФ после стрессовой ситуации, нам удалось провести дифференцированную реабилитационную терапию с учетом нарушенного психогенного синдрома и характера нарушенных менструаций.

Таким образом, применение седативной фитотерапии и альтернативных гормональному лечению для поддержания здоровья у этих женщин фитогомеопатических препаратов, таких, как Циклодинон, Ременс, Дисменорм и Тазалок в комплексной терапии, является основным механизмом для нормализации менструальной функции, устранения эстроген-прогестеронового дисбаланса, снижения повышенной секреции пролактина путем влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую регуляцию.

Нормализация гормонального фона и психоневротических реакций у 48 (84,3%) юных/молодых женщин свидетельствует о том, что назначение комплексной патогенетической терапии с включением фитопрепаратов Циклодинон, Ременс, Дисменорм и Тазалок является обоснованным методом для лечения НМФ после психоэмоциональных стрессовых ситуаций.

Порушення менструальної функції в юних/молодих жінок після психоемоційної стресової ситуації П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, Н.В. Півнева, Н.В. Воленко

Нами проведено обстеження 57 пацієнток у віці від 17 до 23 років із порушеннями менструальної функції (ПМФ) від 5 міс до 2,5 року. Метою даного дослідження є відновлення менструальної функції та різноманітних розладів нервово-психологічного напруження після перенесеного стресу – «невдалого кохання» – методом комплексної фітогемеопатичної терапії.

Застосування фітотерапії та альтернативних гормональному лікуванню юних/молодих жінок фітогомеопатичних препаратів, таких, як Циклодинон, Ременс, Дисменорм і Тазалок у комплексній терапії, є основним механізмом для нормалізації менструальної функції, усунення естроген-прогестеронового дисбалансу, зниження підвищеної секреції пролактину шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову регуляцію.

Ключові слова: менструальна функція, стрес, юні/молоді жінки, фітогомеопатична терапія.

Disturbances of the menstrual function in very young-young women after a psycho-emotional stress situation

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, N.V. Pivneva, N.V. Volenko

We have made an investigation of 57 patients aged 17–23 who suffer from MFD from 5 months to 2,5 years.

The aim of the given investigation was the rehabilitation of the menstrual function and different disturbances of neuro - psychological tension after the experienced stress – «unsuccessful love» – using the method of complex phytohomeopathic therapy.

After the made general complex therapy the indices of the hormonal background reliably changed; some positive changes were also revealed in the parametres which characterise endocrine background. Thus, the use of phytotherapy and alternative to the hormonal treatment in order to support the health in very young – young women with the phytohomeopathic preparations Cycloedenone, Remense, Dysmenorm and Tazalok in complex therapy is the main mechanism to normalize the menstrual function, removal of estrogene-progesterone disbalance, reduction of the increased prolactine secretion influencing the hypotalamo-hypophysal-ovarian regulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Татарчук Т.Ф. «Стресс и репродуктивная функция» II Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 2–9.
2. Татарчук Т.Ф. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктив-

- ного возраста на фоне гиперпролактинемии / Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Тутченко Т.Н., Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 72–77.
3. Саидова Р.А., Мищенко А.Л., Быковская О.С., Тропинина Е.В. Кор-

рекция нарушений менструальной функции дисфункциональными маточными кровотечениями репродуктивного периода // Акушерство и гинекология, 2004. – № 2. – С. 55–58.

4. Венцовская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия в практике врача гинеколога // Репродуктивное здоровье женщины, 2003. – № 3. – С. 71–76.

5. Саидова Р.А. Патогенез и принципы терапии дисфункциональных маточных кровотечений у больных с дефектами системы гемостаза: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998.

6. Iglesias E.A. Coupey S.M. // Adoles. Med. 1999. – Vol. 10 (2). – P. 255–273.

7. Сметник П.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М., 2005. – С. 363–380.

8. Deligeorgiou E. // Any of Sci 2000. – Vol. 900. – P. 237–244.

9. Abu J.I., Konje J.C. // Hum. Reprod. Upelate 2000. – Vol. 6 (2). – P. 2000–2005.

10. Прилепская В.Н., Межеватова Е.А. Рус. Медицинский журнал, 1999, 3. – С. 130–131.

11. Wu D., Waq X., Chen D. et al. // Epidemiology. – 2000. – Vol. 11 (6). – P. 648–650.

12. Веропотвелян П.Н., Арсентьева С.А., Веропотвелян Н.П., Авксентьев О.Н., Ельчанинова Н.С., Никитенко М.К. Репродуктивное здоровье девушек – подростков, проживающих в ус-

ловиях неблагоприятных факторов окружающей среды Кривбаса // Жіночий лікар, 2009. – № 1. – С. 40–43.

13. Аветисова Л.З. Альгоменорея у девушек пубертатного возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – С. 30.

14. Белова Т.П. Дисменорея в ювениальной гинекологии у лиц с вторичными иммунодефицитными состояниями // Рос. вест. акушерство-гинекологии. – 2007. – № 3. – С. 13–15.

15. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Проблемы психоневрологии. – М., 1969. – С. 337.

16. Ханин Ю.Л. Краткое руководство по применению шкалы репродуктивности и личностной тревожности Г.Д. Спилберга. – М., 1976.

17. Ханин Ю.Л. Стресс и тревога в спорте. – М., 1983.

18. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и др. Диагностика лютеиновой фазы // Рос. Вест. акушерства и гинекологии, 2006. – Т. 6, № 2. – С. 68–72.

19. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. 1997.

20. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков (Руководство для врачей) – 2-е издание. – М., 2001

21. Knight D., Eden J.A. // Review of the clinical effects of phytoestrogens / Obstet. And Gynecol. – 1996 – Vol. 87. – P. 897–904.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЖЕНЩИНА РОДИЛА РЕБЕНКА, ВЫНОШЕННОГО СНАРУЖИ МАТКИ

Врачи Калифорнийской больницы обнаружили необычное расположение плода у жительницы города Феникса, штат Аризона. Мониторинг плода был проведен на 18-й неделе беременности. Врачи заметили, что вынашивание плода в таком расположении может закончиться серьезными последствиями как для ребенка, так и для матери. Но мать настояла на продолжении беременности.

Для нее это была уже вторая беременность, первая прошла положительно и завершилась рождением сына.

Беременной женщине необходимо было находиться под наблюдением врачей до завершения беременности и в конечном результате завершить беременность кесаревым сечением на 32-й неделе. В результате оперативного вмешательства родился совершенно здоровый мальчик весом менее 1500 кг.

Медики отмечают, что подобные случаи достаточно редки в практике, а их положительный исход встречается еще реже. Они уверены, что подобного им больше не

встретить, настолько редко этот бывает. Так врачи отмечают, что в стандартной практике беременности такого рода прерывают не позже 12-й недели.

Особенностью этого случая медики считают тот факт, что плацента плода, которая занимала полость снаружи матки, была защищена только соединительной тканью и тонким слоем мышц, при этом она полностью выполняла все свои функции.

Источник: tainamira.ru

Ефективність використання препарату Неотризол у комплексному лікуванні змішаних фонових уражень шийки матки

В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, Н.Я. Голук

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПДО

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

За наявності патології шийки матки, поєднаної із запальними процесами піхви, особливого значення набуває застосування комбінованих препаратів місцевої дії, які впливають на широкий спектр можливих патогенних мікроорганізмів і не сприяють виникненню системних алергійних реакцій та інверсії імунного захисту організму. Сто пацієнток з ознаками цервіциту і кольпиту обстежені і проліковані Неотризолом. До лікування для переважної більшості пацієнток було характерним полімікробне надмірне обсеменіння піхви і каналу шийки матки грампозитивною коковою і грамнегативною паличковою флорою, у 21% пацієнток виявлено псевдоміцелій дріжджового гриба, у 6% – трихомоніаз, бактеріальний вагіноз – у 12%, одночасне зменшення кількості лактобактерій у всіх пацієнток до повної їх відсутності – у 23%. Застосування Неотризолу дозволяє досягнути позитивного клініко-лабораторного ефекту після 8-денного курсу лікування у 87%, при продовженні лікування до 16 днів у пацієнток з частковою ефективністю першого курсу – у 92%. Швидкий ефект у пацієнток зі змішаними фоновими ураженнями шийки матки визначає високу оцінку ефективності і впливу лікування на самопочуття і якість життя самими пацієнтками.

Ключові слова: Неотризол, фонові захворювання шийки матки, цервіцит.

Підвищена увага до питань патології шийки матки на сучасному етапі визначається медико-соціальною значущістю даної проблеми. Оскільки слизова оболонка шийки матки є природним бар'єром між верхніми відділами статевого тракту і зовнішнім середовищем, вона постійно піддається впливу різноманітних пошкоджувальних чинників, у тому числі інфекційних [5, 7].

За даними літератури, поширеність патології шийки матки складає майже 50% серед гінекологічних хворих [3]. Фонові запальні процеси шийки матки відносять до факультативних передракових процесів, несвоєчасна діагностика та неефективне лікування яких є загрозливим з огляду на ймовірність трансформації патологічно змінених тканин у передракові та пухлинні процеси [8].

Запальні процеси шийки матки – цервіцити складають значну частку запальних захворювань жіночих статевих органів. Цервіцити, які можуть бути представлені як екзоцервіцити (запалення слизової оболонки вагінальної частини шийки матки) або ендцервіцити (запалення слизової оболонки каналу шийки матки), рідко бувають ізольованим станом, як правило, вони поєднуються з вульвітами, вагінітами, оскільки статеві органи жінки утворюють єдину екосистему [4]. Найчастіше цервіцити виявляють у жінок репродуктивного віку (до 70%), рідше – в період перименопаузи. Дійсна частота поширення даної патології достеменно не відома, оскільки в основному перебіг їх є безсимптомним, і найчастіше цервіцити виявляють випадково під час профілактичних оглядів або звернення пацієнток з приводу інших проблем [2].

Хронічні цервіцити привертають увагу клініцистів перш за все як основу малігнізації, зумовлену порушеннями процесів репаративної регенерації, що у свою чергу зумовлюється динамікою запального процесу [1–3].

Етіологічна структура цервіцитів постійно змінюється. Протягом тривалого часу визначається значна частота хламідійних, вірусних і змішаних інфекцій, лікування яких часто представляє значні труднощі у зв'язку із поширеністю антибіотикорезистентності збудників і особливостями імунних реакцій організму [1, 4]. Серед пацієнток з патологією шийки матки хламідії виявляють у 40–49% випадків, цервіцит при трихомоніазі виникає у 15–25% жінок, при гонорей – у 2%, близько 80% жінок з хронічним цервіцитом інфіковано папіломавірусами [3, 7, 8]. Саме на тлі генітальної інфекції розвиваються запальні захворювання шийки матки, що набувають хронічного рецидивного перебігу. В останні роки спостерігається зміна етіології запальних захворювань нижнього відділу статевого тракту: частіше виявляють грамнегативні аероби (кишкова паличка, протей, клебсієла, ентерококи) і неклостридіальні анаероби (пептококи, бактероїди) [4, 5].

Шийка матки і піхва є екологічними нішами, анатомія і фізіологія яких сприяють підтриманню нормального біоценозу і захисту статевої системи від контамінації специфічними та неспецифічними мікроорганізмами і таким чином запобігають поширенню і прогресуванню запального процесу [7].

У сучасних умовах в структурі збудників запальних захворювань статевих органів переважають полімікробні асоціації з домінують роллю умовно-патогенних мікроорганізмів та анаеробів-бактероїдів [2, 4].

За наявності патології шийки матки, поєднаної із запальними процесами піхви, особливого значення набуває застосування комбінованих препаратів місцевої дії, які впливають на широкий спектр можливих патогенних мікроорганізмів і не сприяють розвитку системних алергійних реакцій та інверсії імунного захисту організму [6], що і зумовило мету нашої роботи – вивчення ефективності та безпеки застосування препарату Неотризол у комплексному лікуванні змішаних фонових уражень шийки матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 100 пацієнток віком від 19 до 48 років за наявності інформованої згоди. Критерієм включення в дослідження була наявність клінічних та лабораторних ознак фонових уражень шийки матки. У дослідження не включали жінок з верифікованим інфікуванням папіломавірусом людини, генітальним герпесом, урогенітальним хламідіозом та гонореею. У дослідження також не включали пацієнток віком менше 18 та більше 60 років; вагітних та породілей, що здійснювали грудне вигодовування; жінок з важкою екстрагенітальною патологією (захворювання крові, психічні розлади, порушення функції печінки, ниркова недостатність) та зафіксованою в анамнезі гіперчутливістю до одного з компонентів Неотризолу.

Комплексне обстеження включало загальний і гінекологічний огляди, загальноклінічні лабораторні обстеження (загальні аналізи крові та сечі), ультрасонографію органів малого таза методом трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу за стандартною методикою ультразвуковою діагностичною системою HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США), рН-метрію піхвового вмісту індикаторним папером Lachema з еталонною шкалою від 0 до 12, бактеріоскопічне та онкоцитологічне дослідження мазків з шийки матки, виявлення методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) антигенів хламідій, вірусів простого герпесу та папіломи людини; просту та розширену кольпоскопію („Colposcope model OCS-3”, Olympus optical Co., LTD, Японія).

Усі пацієнтки отримували курс лікування комбінованим препаратом Неотризол (Сінмедик Лабораторіз, Індія) згідно з інструкціями виробника. Препарат Неотризол вводили інтравагінально один раз на добу. Тривалість лікування залежно від перебігу захворювання складала 8 або 16 діб. Перевагою застосування препарату була можливість не переривати лікування на час менструації.

Одна таблетка Неотризолу містить неоміцину сульфату 100 мг, орнідазолу 500 мг, міконазолу 100 мг, преднізолону 3 мг. Перевагами Неотризолу, що зумовило вибір препарату, є ефективність до широкого спектра умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Орнідазол активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* та деяких анаеробних бактерій, таких, як *Bacteroides* та *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. та анаеробних коків. Препарат легко проникає у мікробну клітину і, зв'язуючись з ДНК, порушує процес реплікації. Міконазолу нітрат є протигрибковим препаратом, призначеним для місцевого лікування вульвовагінальних кандидозів і ефективним щодо *Candida* spp. Неоміцину сульфат є антибіотиком з групи аміноглікозидів, які виявляють високу активність щодо грампозитивних і грампозитивних бактерій.

Преднізолон при місцевому застосуванні виявляє виражену протизапальну, протиалергічну, антиексудативну дію, яка реалізується через гальмування секреції та вивільнення медіаторів запалення, зниження проникності судин, покращання мікроциркуляції, а також знижує ймовірність рубцювання тканин.

Оцінку ефективності лікування проводили одразу після завершення на 8-у і 16-у добу лікування та через 30 днів шляхом оцінки динаміки суб'єктивних та об'єктивних симптомів, даних гінекологічного огляду, бактеріоскопічного дослідження, кольпоскопії.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили відповідно до критеріїв медичної статистики з використанням методів варіаційної статистики за допомогою стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок складав $27,4 \pm 4,6$ року. Тривалість захворювання у 64 пацієнток коливалась від 1 тиж до 2,5 міс, у 36 пацієнток тривалість патології з'ясувати не вдалося.

Усі пацієнтки перебували у зареєстрованому шлюбі і заперечували наявність непостійності статевих партнерів. Більшість пацієнток не мали шкідливих звичок.

В анамнезі у 24% пацієнток мало місце раннє менархе. У 32% – ранній (у 15–16 років) початок статевого життя, 14% мали нерегулярний менструальний цикл.

Вагітності, які закінчилися пологам, мали місце у 70% жінок, у 22% – є посилення на неодноразове переривання вагітності методом штучного аборту. У соматичному анамнезі

пацієнток переважали гострі респіраторні інфекції; оперативні втручання з приводу гострого апендициту, холециститу, важкої екстрагенітальної патології у пацієнток не виявлено.

Оперативні втручання з приводу позаматкової вагітності, кіст яєчників перенесли 19% пацієнток. У 42% в анамнезі мали місце кольпіти різної етіології, у 15% – ендометрит, 24 (42,1%) з них неодноразово раніше лікувалися з приводу запальних процесів піхви та шийки матки.

До початку лікування 24% пацієнток скаржились на свербіж та дискомфорт в ділянці зовнішніх статевих органів та у піхві, 22% – на надмірну кількість виділень з неприємним запахом зі статевих шляхів, 17% – на виділення сироподібного характеру, 9% – на диспареунію. У 15% хворих мало місце поєднання симптомів. Відсутність будь-яких скарг відзначена у 13% пацієнток.

При гінекологічному обстеженні у 18% спостерігались гіперемія та набряк слизової оболонки піхви, у 49% – явища екто- й ендометритів, у 5% діагностовано справжню ерозію, у 23% – ектопію циліндричного епітелію. У 5% випадках мав місце ендометріоз шийки матки на тлі запалення піхви. У 41% виявлено надмірну кількість вагінальних виділень жовто-зеленого кольору, у 19% виділення мали сироподібний характер, у 8% – пінистий. При бімануальному обстеженні у 10 пацієнток діагностовано лейоміому матки, у 8 – кистозні утвори яєчників.

За результатами бактеріоскопічного дослідження в усіх пацієнток було виявлено підвищену кількість лейкоцитів (понад 20 у полі зору), у 28% переважала грампозитивна кокова флора, у 12% – грамнегативні бактерії, у 14% – грамнегативні палички, у 7% пацієнток діагностовано поєднане збільшення грампозитивної кокової і грамнегативної паличкової флори, однак для переважної більшості пацієнток було характерним полімікробне надмірне обсеменіння піхви і каналу шийки матки. У 21% пацієнток виявлено псевдоміцелій дріжджового гриба, у 6% – трихомоніаз. Ключові клітини визначали у мазках 12% пацієнток з одночасним зсувом рН піхви до 5,3. У всіх хворих визначали зменшення кількості лактобактерій, у 23% жінок – повна їх відсутність.

На фоні проведеної терапії покращання суб'єктивного стану хворих спостерігалось вже на 2–3-й день: зникли скарги на свербіж та зменшилась кількість патологічних виділень з піхви. Після проведеного курсу лікування протягом 8 днів при гінекологічному обстеженні у 88,9% пацієнток зникла гіперемія та набряк піхви, в жодної пацієнтки не було виявлено ознак цервіциту, у 3 з 5 пацієнток зі справжньою ерозією відбулася повна епітелізація слизової оболонки, у інших 2 – часткова.

Під час бактеріоскопії у більшості пацієнток (87%) спостерігався І–ІІ ступінь чистоти піхви ($p < 0,01$). Лише у 13% хворих мазки залишалися ІІІ ступеня чистоти, в зв'язку з чим курс лікування Неотризолом у них було продовжено до 16 днів, що дозволило ще у 5 пацієнток досягнути ІІ ступеня чистоти піхви.

Таким чином, за даними клініко-лабораторного обстеження висока ефективність терапії Неотризолом склала 92%, що визначалось суб'єктивним покращанням, нормалізацією ступеня чистоти піхви, а у 8% випадків відзначена помірна ефективність.

Поряд із цим, було зазначено добру переносимість препарату: у 78 жінок – відмінну, а у 22 – добру. Жодна пацієнтка в ході дослідження не відмовилась від вживання препарату. Побічні ефекти Неотризолу спостерігались лише у 2 хворих у вигляді невираженого, короточасного відчуття печіння в 1–2-й день вживання препарату, в жодному іншому випадку не виявлено побічних дій препарату.

Контрольне обстеження через 1 міс підтвердило ефективність інтравагінального використання Неотризолу. Лише

у 6 пацієнток були виявлені зміни при клініко-лабораторно-му обстеженні. При цьому 3 пацієнтки в цей період мали незахищені статеві стосунки, що не виключає повторного інфікування. У інших трьох жінок спостерігалась наявність незначної кількості слизових виділень, дещо збільшена кількість лейкоцитів (до 20–25 в полі зору), змішана бактеріальна флора.

ВИСНОВКИ

Застосування Неотризолу, виробництва Сінмедик Лабораторіз, дозволяє досягнути позитивного клініко-лабораторного ефекту при лікуванні хворих з поєднаними змішаними ураженнями піхви і шийки матки неспецифічного генезу протягом 8-денного курсу лікування у 87% випадків, при продовженні лікування у пацієнток з частковою ефективністю першого курсу до 16 днів – у 92%.

Швидкий клініко-лабораторний ефект у пацієнток зі змішаними фоновими ураженнями шийки матки визначає високу оцінку ефективності і впливу лікування на самопочуття і якість життя самими пацієнтками.

Практично повна відсутність побічних ефектів, добра переносимість пацієнтками лікування Неотризолом, висока ефективність і тривалий позитивний клінічний ефект дозволяють рекомендувати застосування даного препарату для лікування змішаних неспецифічних і кандидозно-бактеріальних уражень шийки матки та піхви.

Эффективность использования препарата Неотризол в комплексном лечении смешанных фоновых поражений шейки матки В.И. Пирогова, Н.С. Вереснюк, Н.Я. Голук

При наличии патологии шейки матки, сочетающейся с воспалительными процессами влагалища, особое значение приобретает применение комбинированных препаратов местного действия, которые влияют на широкий спектр возможных микроорганизмов и не способствуют развитию системных аллергических реакций и инверсии иммунной защиты организма. Сто пациенток с признаками цервицита и кольпита обследованы и пролечены Неотризолом. До лечения для подавляющего большинства пациенток было характерным полимикробное чрезмерное обсеменение влагалища и канала шейки матки грамположительной кокковой и грамотрицательной палочковой флорой, у 21% пациенток выявлен псевдомонельный дрожжевой грибок, у 6% – трихомониаз, бактериальный вагиноз – у 12%, одновременное уменьшение количества лактобактерий у всех пациенток до полного их отсутствия – у 23%. Применение Неотризолу позволяет достичь положительного клинико-лабораторного эффекта после 8-дневного курса лечения у 87%, при продолжении лечения до 16 дней у пациенток с частичной эффективностью первого курса – у 92%. Быстрый эффект у пациенток со смешанными

фоновыми поражениями шейки матки определяет высокую оценку эффективности и влияния лечения на самочувствие и качество жизни самими пациентками.

Ключевые слова: Неотризол, фоновые заболевания шейки матки, цервицит.

Efficiency of the use of preparation of Neotrizol is in holiatry of the mixed base-line defeats of cervices V. Pyrohova, N. Veresnyuk, N. Golyuk

Application of the combined preparations of local action, which influence on the wide spectrum of possible pathogenic microorganisms and not instrumental in the origin of system allergic reactions and inversion of immune defence of organism, acquires at presence of pathology of cervixes, vagina combined with inflammatory processes, special value. It is inspected and treated with Neotrizol 100 patients with the signs of cervicitis. Before treatment for swingeing majority of patients was characteristic polymicrobial surplus contamination of vagina and cervixes gram-positive coccal and by the stick gram-negative flora, found out 21% patients Candida, in 6% – trichomonas, bacterial vaginosis – in 12%, with simultaneous all of patients have diminishing of amount of Lactobacillus, to complete absence in 23%. Application of Neotrizol allows attaining positive effect after an 8-daily course treatment in 87%, at continuation of treatment for patients with partial efficiency of the first course to 16 days – in 92%. A rapid effect for patients with the mixed base-line defeats of cervices determines the high estimation of efficiency and influence of treatment on a feel and quality of living by patients.

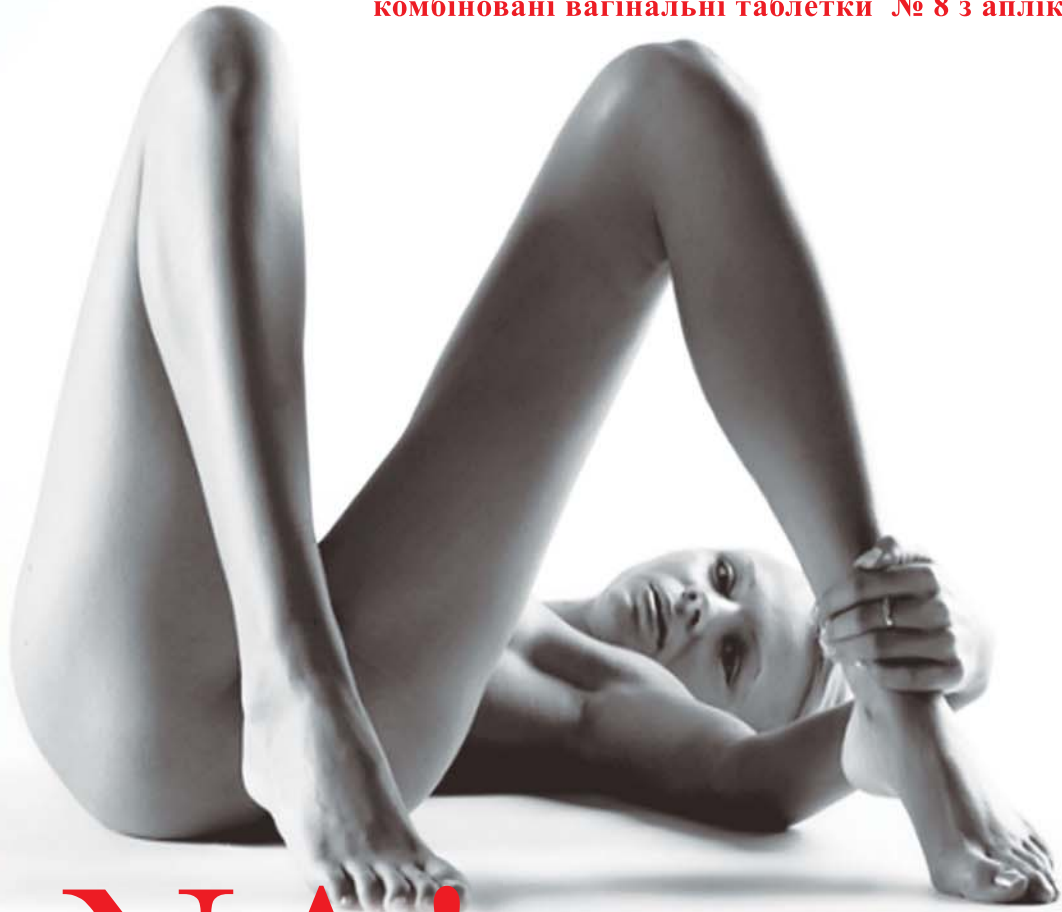
Key words: Neotrizol, base-line diseases of cervices.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вотрина И.Р. Комплексный подход к диагностике и лечению патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста / И.Р. Вотрина, А.И. Новиков, Е.Б. Рудакова и др. // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Омск, 2004. – С. 167–175.
2. Гомберг М.А., Плахова К.И., Анискова И.Н. Стандартная и нестандартная диагностика и терапия при выделениях из влагалища // Фарматека, 2006. – № 2. – С. 45–50.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 390 с.
4. Коваль Е.А. Особенности микробного пейзажа нижних отделов репродуктивного тракта у женщин при эктопии шейки матки, ассоциирован- ной с хроническим цервицитом // Материалы Российского научного форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 365.
5. Костава М.Н. Роль воспалительных процессов половых органов в патологии шейки матки // Поликлиническая гинекология. – М., 2004. – С. 48–53.
6. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2005. – 1152 с.
7. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем, и эктоцервикс. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
8. Прилепская В.Н. Патология шейки матки / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Е.В. Гогаева // Практическая гинекология. – М., 2006. – С. 16–28.

НЕОТРИЗОЛ

комбіновані вагінальні таблетки № 8 з аплікатором



SANA!

НЕОТРИЗОЛ

- добре переноситься
- має широкий спектр дії
- можна призначати при вагітності
- швидко усуває свербіж, печію та біль
- не забарвлює виділення та не забруднює білизну



Барьерные методы контрацепции: преимущества и недостатки

И.Б. Вовк, Л.М. Новик

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

Важным фактором, определяющим состояние репродуктивного здоровья, является гинекологическая заболеваемость. В ее структуре ведущее место занимают воспалительные заболевания половых органов (ВЗПО), в этиологии которых все чаще преобладают инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) [1].

Значительное влияние на репродуктивное здоровье женщины оказывает прерывание беременности. В последние годы в Украине отмечается тенденция к уменьшению количества аборт, но они по-прежнему являются распространенным методом регуляции рождаемости.

Следует отметить, что в странах с высокими показателями репродуктивного здоровья количество аборт минимально.

На сегодняшний день рациональный выбор метода контроля рождаемости является основой планирования семьи. Особенно важную роль в сохранении репродуктивной функции играют методы контрацепции, которые не только защищают от непланируемой беременности, но и снижают риск инфицирования заболеваниями, передающимися половым путем. Поэтому при выборе метода контрацепции необходимо учитывать возможную принадлежность пациентов к группе риска. Контрацептивы с наиболее высокими показателями предупреждения нежелательной беременности (оральные контрацептивы – ОК, внутриматочные средства – ВМС, влагалищное кольцо) не обеспечивают защиту от ИППП, воспалительных заболеваний органов малого таза и имеют ряд противопоказаний к использованию.

Как известно, только барьерные методы в определенной степени защищают от ИППП. Существует два метода барьерных контрацептивов: презервативы (механический метод) и спермициды (химический метод). Ответственное использование барьерных методов контрацепции мужчинами и женщинами может быть целесообразным в снижении риска незапланированной беременности, ИППП, цервикальной неоплазии [2]. Механизм контрацептивного действия спермицидов основан на способности активного ингредиента разрушать сперматозоиды за несколько секунд (не более 60 с). Такое требование к временному интервалу объясняется способностью сперматозоидов достигать канала шейки матки уже через несколько секунд после эякуляции, а через 90 с – достигать маточных труб.

В качестве активного ингредиента современных контрацептивов используют ноноксинол-9, октоксинол, бензалкония хлорид, миристалькония хлорид. Бензалкония хлорид в концентрации 0,005% вызывает полное разрушение 10 млн сперматозоидов в течение 10 с, что превышает эффект ноноксинола-9 в 4 раза. Способность разрушать мембраны микроорганизмов лежит в основе бактерицидного и вирулицидного действия. Будучи поверхностно-активным веществом, бензалкония хлорид вызывает коагуляцию слизи канала шейки матки, что является дополнительным механическим барьером.

По данным ВОЗ, количество женщин, забеременевших в течение года при использовании спермицидов, составляет 18–29%. Приведенные данные касаются применения ноноксинола-9, октоксинола.

Следует отметить, что в рекомендациях Национального агентства по аккредитации и оценке здоровья Франции

(ANNAES, 2004) приведены следующие данные о сравнительной эффективности различных методов контрацепции. Так, количество женщин, забеременевших в течение первого года использования контрацептивных спермицидных средств, было меньшим (20% при типичном, 6% при правильном и последовательном их использовании). Такие расхождения в американских и европейских рекомендаций, по всей вероятности, обусловлены тем, что во Франции в качестве спермицидных средств контрацепции используют бензалкония хлорид и миристалькония хлорид. Важно, что при правильном использовании современных препаратов локального действия, которые содержат бензалкония хлорид и сочетают в себе спермицидные и барьерные свойства, индекс Перля снижается до 1–3. Безопасность препарата обусловлена отсутствием системного действия на организм. Для женщин группы риска препаратами выбора являются современные средства местной контрацепции.

Перспективным является использование спермицидов – поверхностно-активных веществ, которые разрушают мембраны сперматозоидов, вирусов, бактерий не только в качестве контрацептивного средства, но и для защиты от ИППП. Разрушая мембраны вирусов и бактерий, спермициды снижают риск заболеваний, передающихся при половых контактах (в том числе возбудителя СПИДа), предупреждают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ).

Современные местные контрацептивы должны соответствовать основным требованиям: безопасность, эффективность и удобство использования. Этим требованиям отвечают препараты, созданные на основе бензалкония хлорида, который является спермицидом и антисептиком одновременно. В отличие от других веществ, бензалкония хлорид не попадает ни в кровь, ни в материнское молоко, не влияет на нормальную флору, не повреждает слизистую оболочку влагалища [2, 3].

Одним из распространенных местных контрацептивов на основе бензалкония хлорида является Фарматекс. Этот препарат привлекает тем, что выпускается в различных формах: гинекологических таблетках, свечах, креме. Такой выбор форм определяет необходимость учитывать время начала действия препарата, продолжительность контрацептивного эффекта и дает возможность каждой женщине выбрать для себя наиболее удобную форму.

Предупреждение нежелательной беременности

Учитывая возможные ошибки при использовании только спермицидного средства, целесообразнее сочетать его с другими барьерными методами контрацепции (презервативами, диафрагмами, колпачками), а также рекомендовать этот метод пациенткам со сниженной фертильностью, женщинам с нерегулярной половой жизнью.

Эти препараты можно рекомендовать при недостаточной эффективности или противопоказаниях к применению ОК и ВМС или как вспомогательное средство при календарном (ритмическом) методе контрацепции. Также позитивным является возможность усиления контрацептивного эффекта гормональных таблетированных средств путем совместного применения с Фарматексом. Это основано на следующих данных:

- контрацептивное действие ОК наступает не ранее чем через 2 нед после начала их регулярного приема.

В течение этого времени необходимо использование дополнительной контрацепции (крем или таблетки бензалкония хлорида);

- если пропущенное время приема таблетки составило более 12 ч, необходимо продолжить прием таблеток согласно инструкции и использовать дополнительную контрацепцию спермицидами или презервативом;
- если время пропуска таблеток более 24 ч, необходимо продолжить прием таблеток по графику, но весь следующий цикл считается незащищенным и требует дополнительной контрацепции. Оптимальной дополнительной контрацепцией может быть любая из форм Фарматекса с учетом влагалищной секреции.

Вагинальные спермициды обеспечивают защиту при разрыве презерватива или истечении эякулята во время полового контакта.

Крем и свечи также обеспечивают высокий уровень lubricации, который может снизить риск разрыва презерватива и уменьшить вероятность травмирования слизистой оболочки влагалища во время полового контакта.

При желании забеременеть местное контрацептивное действие Фарматекса прекращается сразу после отмены.

Показаниями к приему спермицидов являются противопоказания к ОК или ВМС, период после родов и во время грудного вскармливания, пропуск или опоздание приема ОК, период после прерывания беременности, перименопаузальный период.

Поднимая проблему послеродовой контрацепции, ряд авторов указывают на эффективность Фарматекса и его положительное влияние на состояние факторов местного иммунитета вблизи канала шейки матки женщин с хронической урогенитальной инфекцией [4].

Для женщин группы риска препаратами выбора являются современные средства локальной контрацепции.

Профилактика ЗППП

Исследования показали, что Фарматекс в форме таблеток, суппозиториях, кремов играет не последнюю роль в профилактике ИППП и в любом случае является более активным против возбудителей ИППП, чем ОК и ВМС [4, 5].

По заключению ВОЗ, если бы даже небольшая часть населения с повышенным риском ИППП использовала относительно активное профилактическое средство при каждом контакте, можно было бы в течение короткого времени получить значительное уменьшение уровня ИППП. Теоретически, если 10% населения повышенного риска инфицирования ИППП пользовались бы профилактическими средствами с эффективностью 50% – уровень заболеваемости через несколько лет значительно снизился бы.

Использование вагинальных спермицидов в комбинации с латексными презервативами значительно снижает риск развития многих ИППП [5, 6]. Они могут быть рекомендованы для пациентов, которые пользуются не барьерными контрацептивами, такими, как ВМС, ОК, для снижения риска инфицирования ИППП.

Реагируя на растущий страх перед болезнями, передающимися половым путем, почти 8% сексуально активных пар используют два метода, один из которых – барьерный [7].

Использование спермицидов в комбинации с латексными презервативами, по данным ряда авторов [7–9], можно рекомендовать пациентам с высоким риском ИППП (особенно ВИЧ-инфекций) во время беременности.

Использование вагинального спермицида Фарматекс, содержащего бензалкония хлорид, в комбинации с латекс-

ными презервативами могут обеспечить определенный уровень защиты от ряда вирусных инфекций у пациентов группы высокого риска. Эти рекомендации основаны как на данных *in vitro* [8, 9], так и на ряде клинических исследований [7, 9, 10]. Многочисленные исследования позволили определить спектр действия бензалкония хлорида [8, 10].

Важно бактерицидное действие бензалкония хлорида на грамположительные кокки (стрепто-, стафилококки), грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, *E.coli*), на некоторые возбудители заболеваний, передающихся половым путем (гонококки, хламидии, трихомонады, микоплазмы, вирусы герпеса, спирохеты и ВИЧ), на *Treponema pallidum*, *Herpes virus 2*, *HPV*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydiae trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Candida albicans*). Доказано, что бензалкония хлорид в концентрации 0,05% *in vivo* в течение 5 мин подавляет ВИЧ 1-инфекцию в секретах половых органов серопозитивных пациентов [11].

Необходимо обратить внимание, что относительно спермицидов, содержащих монооксинол, существует кардинально иная точка зрения.

Монооксинол не снижает вероятность инфицирования мочеполовыми инфекциями, в том числе папилломавирусной инфекцией, среди людей, ведущих активную половую жизнь.

Результаты исследований экспертов ВОЗ свидетельствуют об увеличении риска заражения мочеполовыми инфекциями женщин при частом (до нескольких раз в день) использовании спермицидов, содержащих монооксинол. Возможная причина – повреждающее действие монооксинола на эпителий стенки влагалища. Развитие и выраженность такого повреждения зависит от интенсивности и частоты использования препарата.

Профилактика ВЗОМТ

О снижении риска развития ВЗОМТ, повреждения маточных труб и бесплодия при использовании вагинальных спермицидов свидетельствует ряд авторов [7, 9, 10]. Назначение комбинации спермицидов и латексных кондомов обсуждается для пациентов с высоким риском ВЗОМТ в течение беременности [12].

Снижение частоты цервикальной неоплазии отмечалось среди женщин, использующих спермициды с хлоридом бензалкония, особенно в сочетании с презервативом [13, 14]. Считается, что протекторное действие против рака шейки матки базируется на его противовирусном действии [15, 16].

Использование при беременности и грудном вскармливании

Какого-либо вредного воздействия, связанного с использованием препарата при беременности, не выявлено. Экспертиза тератогенных свойств бензалкония хлорида показала отрицательные результаты. Кроме того, результаты исследований свидетельствуют, что бензалкония хлорид не попадает в кровь и материнское молоко и использование этого спермицида во время кормления грудью не представляет никакой опасности [2, 3].

Несколько тщательно проведенных исследований не выявили наличия повышенного риска возникновения в подобных случаях внутриутробных пороков [17, 18] или аномалий кариотипа [19]. Большинство авторов отмечают, что влагалищные спермициды не повышают риск спонтанных аборт или врожденных аномалий [20, 21].

Использование Фарматекса в течение многих лет позволяет подтвердить безусловную эффективность и хорошую переносимость этого препарата [22]. В ходе цитоло-

гических экспертиз никаких повреждений слизистой оболочки влагалища не было обнаружено даже после длительного использования Фарматекса [22, 23].

Также опубликованы работы, в которых показана способность бензалкония хлорида восстанавливать местный иммунитет после перенесенных ИППП. Продемонстрировано успешное использование Фарматекса при лечении бактериального вагиноза [23, 24].

Состояние здоровья и развитие общества в значительной степени определяется уровнем здоровья подростков, поскольку сегодняшние подростки – родители поколения ближайшего будущего. Особую актуальность в последние годы приобретает рост числа сексуально активных подростков, снижение возраста сексуального дебюта и, как следствие, рост числа планируемых беременностей, аборт, ИППП [25, 26].

Некоторые авторы отмечают вполне перспективное использование Фарматекса у девушек-подростков [26–28]. Показана высокая контрацептивная эффективность этого метода (98%), а также его хорошая переносимость. Данные бактериоскопии и РН-метрии в динамике свидетельствовали о сохранении нормальной влагалищной микрофлоры и отсутствие супрессорного эффекта на показатели секреторного иммунитета. Использование препаратов бензалкония хлорида более чем в 50% случаев позволило отказаться от использования антибактериальной терапии при возникновении неспецифических вагинитов [12, 29].

Особые указания

Высокий уровень спермицидного и антисептического действия Фарматекса связаны исключительно с тщательным соблюдением правил использования метода, указанных в инструкции. Эффективность местной контрацепции с помощью бензалкония хлорида обусловлена выполнением ряда простых правил.

У химического метода контрацепции, как и у любого другого, есть свои преимущества и недостатки.

Основными недостатками спермицидов является необходимость соблюдения интервала перед каждым половым контактом при пользовании свечами, таблетками, кремом, отсрочка использования мыла при проведении гигиенических процедур, ограничение при острых воспалительных заболеваниях наружных половых органов и повышенной чувствительности к компонентам препарата.

К преимуществам современных спермицидов с бензалкония хлоридом относят простоту использования, быстрое наступление контрацептивного эффекта и защиту от ИППП. Антимикробное действие бензалкония хлорида снижает риск развития воспаления органов малого таза и как возможное последствие воспаления – риск бесплодия.

В целом следует отметить, что гамма Фарматекс, действующим веществом которого является бензалкония хлорид, предоставляет достаточно большие возможности женщине в предупреждении непланируемой беременности и ИППП, а, следовательно, и в сохранении ее репродуктивного здоровья. При желании иметь ребенка способность к зачатию восстанавливается сразу после прекращения использования препарата, таким образом, сохраняется физиологическая целостность организма. Факт снижения риска развития ИППП, доказанный как *in vitro*, так и *in vivo*, позволяет широко рекомендовать Фарматекс для контрацепции у сексуально активной категории населения. Достаточная эффективность Фарматекса при грамотном использовании, хорошая переносимость, отсутствие побочных реакций и системного действия, удобство применения способствует позитивному восприятию местной контрацепции пациентками, что особенно важно для женщин, которым противопоказаны другие методы предотвращения незапланированной беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подольский В.В., Вовк И.Б., Корнацкая А.Г. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине // Здоровье женщины. – 2010. – № 4 (50). – С. 121–126.
2. Hira S et al. Spermicide acceptability among patient at a sexually transmitted disease clinic in Zambia // Am. J. Public Health, 1995. – P. 1098–1103.
3. Siboulet A., Bohbot G.M., Catalan F. Prevention locale feminine des MST. Resultats obtenus avec le benzalkonium chloride sous la forme comprimés Pharmatex // Contracept. Fertil. Sex., 1988. – 16. – P. 403–411.
4. Туманова Л.Е., Лисяная Т.А., Радаш Т.В. Фарматекс. Препарат выбора для послеродовой контрацепции // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України, 2000. – № 3 (8).
5. Jick H. Vaginal spermicide and gonorrhea (letter). Jama 1983; 249 (9): 1149.
6. Feldblum PJ, Bernardik E. Spermicide use and STD (letter) // Jama 1988; 259 (19): 2851.
7. Донна Шауп, Даниел Р. Мишель. Контрацепція // Новості медицини і фармації, 2010. – № 317.
8. Sugiura A., Nakamura K., Takayama T., Jono K. Disinfection of surfaces contaminated with mehicillin-resistant staphylococcus aureus by Benzalkonium Chloride // Antibac. Antifung. Agents 1992. – 20. – P. 81–87.
9. Zufferey M.M., Beran M.D., Welti H. Local contraception with Benzalkonium Chloride spermicides: Panacea or Utopia? // Med. & Hyg., 1990. – 48. – P. 1390–1397.
10. Mendez F., Castro A. Prevention of STD/AIDS by a spermicide containing benzalkonium chloride // Arch. AIDS Res., 1990. – 4. – P. 115–135.
11. Mark A. Wainberg, Bonnie Spira. Gilles Bleau, Rejean Thomas Inactivation of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Tissue Culture Fluid and in Genital Secretions by the Spermicide Benzalkonium Chloride // Journal of Clinical Microbiology, Jan. 1990. – P. 156–158.
12. Panel comment, Panel survey date 5/3/90.
13. Gossel TA, Wuest JR. Advising consumers on OTC contraceptive product // Maryland Pharmacist, 1989. – Nov: 4–8.
14. Celentano DD, Klassen AC, et al. The role of contraceptive use in cervical cancer: the Maryland cervical cancer case – control study // Am J Epidemiol. 1987. – 126 (4). – P. 592–604.
15. Grimes DA. Reversible contraception for the 1980s // Jama, 1986. – 255 (1). – P. 69–75.
16. Feldblum PJ, Fortney JA. Condoms, spermicides, and the transmission of human immunodeficiency virus: a review of the literature // Am J Pub Health, 1988. – 78 (1). – P. 52–54.
17. Bracken M.B., Vita K. Frequency of non-hormonal contraception around conception and association with congenital malformations in offspring // Am. J. Epidemiol. – 117. – 281.
18. Louik C, Mitchell A.A., Werler M.M. et al. Maternal exposure to spermicide in relation to certain birth defects // N. Engl. J. Med., 1987. – P. 317–474.
19. Strobino B., Kline J., Lai A. et al. Vaginal spermicides and spontaneous abortions of known karyotype // Am. J. Epidemiol., 1986. – P. 123–432.
20. Pernoll ML, Benson RC, editors. Current obstetric and gynecologic diagnosis and management // 6th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1987. – P. 588–9.
21. Tatum HJ, Connell-Tatum EB. Barrier contraception: a comprehensive overview // Fertil Steril, 1981. – 36 (1). – P. 1–12.
22. Вовк И.Б., Новик Л.Н., Лисяная Т.А. и др. К вопросу об эффективности, безопасности и удобстве применения современных местных контрацептивов // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України, 2001. – 4 (14).
23. Ломоносов К.М., Иванов О.П. Влияние фарматекса на течение бактериального вагиноза // РМЖ, 2005. – С. 246–248.
24. Яглов В.В. Применение спермицидов – эффективный метод профилактики абортов и инфекций, передающихся половым путем // Фарматекс, 2005. – № 15. – С. 8–12.
25. Аборты и контрацепция в Украине. Стратегическая оценка политики, программ и исследований (отчет и рекомендации). – МОЗ Украины, ВОЗ. – Киев, 2008. – 86 с.
26. Вовк И.Б. Сексуальна та репродуктивна поведінка підлітків // Здоров'я України, 2009. – № 19/1. – С. 76–77.
27. Мазная Е.Ю., Брюхина Е.В. и др. Состояние местного иммунитета и микрофлоры влагалища у подростков, использующих в качестве контрацептива спермицид фарматекс // Сб. Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака в практике гинеколога. – Ижевск, 2000. – С. 96–97.
28. Чайка В.К., Кравчук И.О. Профилактика захворювань епітелію шийки матки бензалконію хлоридом у сексуально активних дівчат-підлітків // Здоров'я жінки, 2006. – 1 (25).
29. Rulif JW. Adolescent contraception: an update // Pediatrics, 1985. – (Suppl675): 80.

Особенности течения воспалительных процессов придатков матки на фоне внутриматочной контрацепции и их эхографические аспекты

Т.В. Лещева

Днепропетровский институт традиционной и нетрадиционной медицины

Обследованы 60 пациенток, 50% из которых использовали внутриматочную контрацепцию (ВМК) в период развития воспалительного процесса придатков матки. Согласно полученным данным, воспалительные процессы придатков матки у пациенток, использующих ВМК, осложнялись развитием пиосальпинкса в 20%, образованием гнойной tuboovариальной опухоли в 30% случаев.

Ключевые слова: эхография, воспалительные заболевания придатков матки, внутриматочная контрацепция.

Внутриматочная контрацепция (ВМК) является одним из наиболее распространенных эффективных методов предупреждения нежелательной беременности. По данным ВОЗ, в настоящее время более 60 млн женщин используют различные виды внутриматочных средств (ВМС), которые по популярности уступают только пероральным гормональным контрацептивам [1, 4].

В то же время их использование нередко сопровождается осложнениями.

Осложнения, вызванные использованием ВМС, принято делить на три группы.

1-я группа – осложнения, возникшие в момент введения ВМС, – разрыв шейки матки, кровотечения, перфорация матки, вазо-вагусный рефлекс.

2-я группа – осложнения, возникшие в процессе контрацепции, – болевой синдром, менометроррагии, экспульсии ВМС, воспалительные заболевания органов малого таза, наступление беременности.

3-я группа – осложнения, возникшие после извлечения ВМС, – хронические эндометриты и сальпингоофориты, бесплодие, внематочная беременность [2–4].

Ведущее место среди осложнений отводится проблеме возникновения или обострения воспалительных заболеваний половых органов на фоне ВМК (Wright, 1989; Grimes, 1989). Хронические воспалительные процессы репродуктивной системы на фоне ВМК занимают важное место в структуре гинекологической патологии. Они составляют более 50% диспансерной группы участкового врача-гинеколога [2].

Клиническое течение воспалительных процессов придатков матки на фоне ВМК часто является нетипичным и затяжным, а вопросы тактики лечения при них не являются окончательно решенными. Все это подчеркивает актуальность выбранного научного исследования.

Цель работы – выявить клинические и сонографические особенности воспалительных процессов придатков матки у женщин на фоне использования ВМК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 60 пациенток с воспалительными процессами придатков матки в возрасте от 18 до 40 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении гинекологии № 1 9-й клинической больницы г. Днепропетровска.

В комплексе проводимых обследований были использованы клинические, эхографические и статистические методы.

Ультразвуковое обследование органов малого таза осуществлялось на аппарате «Toshiba SSH-140 А» (Япония), который работает в системе контактного сканирования в масштабе реального времени с помощью линейного датчика с частотой излучения 3,5–5 МГц (для трансабдоминального исследования) и 7,5 МГц (для трансвагинального сканирования) по общепринятой методике (Н.П. Веропотвелян и соавт., 2006).

Все цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с использованием параметрических и непараметрических методов исследований (О.П. Минцер и соавт., 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки были разделены на две группы. В первую группу – основную (30 человек) – вошли пациентки, у которых воспалительные процессы придатков матки развились на фоне использования ВМС.

Во вторую группу – контрольную (30 человек) – были включены пациентки, у которых воспалительные процессы придатков матки развились через 6 мес после извлечения ВМС.

Выбранные группы были однородны по возрасту (средний возраст в первой группе составлял $29,7 \pm 1,7$ года, во второй – $30,8 \pm 1,9$ года), факторам риска (раннее начало половой жизни в 48,4% до 18 лет, смена 2 и более половых партнеров, наличие в анамнезе беременностей, искусственных абортов и выкидышей, осложнений в родах, включая инструментальные ревизии полости матки, ручное отделение плаценты и родоразрешение с помощью операции кесарева сечения).

Анализ полученных данных свидетельствует, что у всех обследованных женщин, кроме воспалительного процесса придатков матки, имели место и другие патологические процессы половых органов.

Так, гиперполименорее диагностировали в основной группе у 19 пациенток (63%), в контрольной группе – у 11 (36%) женщин.

Псевдоэрозии, хронические цервикозы регистрировались у 14 (47%) женщин первой группы и у 9 (30%) второй группы.

Внематочная беременность отмечалась в 10% случаев у пациенток, использующих ВМС, против 6,6% женщин, у которых ВМС была удалена ранее.

Лейомиома, впервые выявленная в основной группе была отмечена у 3 человек. Случаев ее выявления у пациенток контрольной группы не было.

Жалобы пациенток носили разносторонний характер: 24 (80%) женщины первой группы жаловались на интенсив-

ную боль в малом тазу, напротив во второй группе такие симптомы отмечали только 17 (58%) больных.

У пациенток, которые использовали ВМС, субфебрильную температуру отмечали в 43%, а озноб и тахикардию – в 83% случаев, а во второй группе эти симптомы отмечались в 84% и 60% случаях соответственно.

Общими жалобами практически для всех пациенток являлось наличие повышенной утомляемости, раздражительности, снижение трудоспособности и слабость.

Во время проведения эхографических исследований было отмечено, что у 2 (7%) женщин второй группы с обострением хронического сальпингоофорита изменений в придатках матки не было.

Напротив, было выявлено, что у пациенток, использующих ВМС, односторонние поражения придатков наблюдались в 3,7 раза чаще, чем у пациенток второй группы.

По результатам ультразвукового исследования у женщин обеих групп было выявлено 4 основных типа патологического процесса:

I. Острый сальпингоофорит с наличием экссудата в позадиматочном пространстве (первая группа – 5 человек (16%), вторая группа – 19 человек (63%).

II. Пиосальпинкс (первая группа – 6 человек (20%), вторая группа – 5 человек (16%).

III. Пиовар (первая группа – 10 человек (33%), вторая группа – 4 человека (13%).

IV. Тубоовариальные образования (1 группа – 9 чел (30%), 2 группа – 2 человека (6,6%).

При этом у больных с осложненными формами воспалительных заболеваний придатков матки, как правило, в центре малого таза или в зоне придатков определялся единый конгломерат без четких контуров, фиксированный к ребру и/или задней стенки матки. Форма образования при осложненном течении воспалительных заболеваний придатков матки была неправильной, чаще всего овальной. Размеры тубоовариальных образований по данным УЗИ варьировали от 5 до 12 см; в некоторых исследованиях контуры были изображены в виде эхопозитивной капсулы с четкими контурами или капсулой с участками неравномерной толщины. Внутренняя структура чаще всего была представлена неоднородной эхопозитивной взвесью.

При небольших размерах пиосальпинкса в сканограммах определялась структура с четкими контурами, расположенными сбоку от матки. Особенностью пиосальпинкса было наличие твердой капсулы, четких внешних контуров и внутреннего содержимого в виде среднedisперсной взвеси. Иногда между пиосальпинксом и интактным яичником удавалось выделить четкие границы.

Эхографическая диагностика острого оофорита базировалась на визуализации в середине увеличенного яичника многочисленных образований, овальной формы с высоким уровнем звукопроводимости разного диаметра, разделенных тонкими гиперэхогенными перегородками.

Наряду с воспалительными заболеваниями придатков матки, во время ультразвукового исследования было выявлена картина эндомиометрита у 10 женщин, причем 7 из них использовали ВМС. О воспалительных изменениях в эндометрии свидетельствовало наличие увеличенного М-эха.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии у 11 женщин первой группы и у 4 – второй группы было проведено хирургическое лечение. В обеих группах объем оперативного лечения определялся возрастом женщины и выраженностью процесса.

Результатом интраоперационных исследований свидетельствовали, что в воспалительный процесс чаще все-

го вовлекаются придатки матки (58,9%). При этом гнойные процессы достоверно чаще отмечаются у женщин на фоне применения ВМК, в то время, как серозные образования наблюдались у женщин, у которых ВМС была удалена за 6 мес до развития данного процесса. В 2 случаях у пациенток основной группы мы наблюдали абсцессы яичника с присоединением сальника к единому конгломерату.

ВЫВОДЫ

1. Воспалительные процессы придатков матки у пациенток, использующих ВМК, осложнялись развитием пиосальпинкса в 20%, пиовара в 33%, образованием гнойной тубоовариальной опухоли в 30% случаев.

2. Во время операции мы придерживались основного принципа – удаления середины деструкции. При этом объем оперативного лечения определялся возрастом пациенток: был радикальным в старшей возрастной группе и щадящим у женщин молодого возраста. Реконструктивные операции с сохранением матки в первую очередь выполняли при отсутствии гнойного эндометрита и в связи с сопутствующей генитальной патологией, выявленной во время операции.

3. Своевременная оценка степени тяжести воспалительного процесса придатков матки на фоне использования ВМС эхографическими методами позволит избежать осложнений в период его обострения, избежать радикальных операций и сохранить репродуктивную функцию у женщин молодого возраста.

Особливості перебігу запальних процесів придатків матки на тлі внутрішньоматкової контрацепції та їхні ехографічні аспекти Т.В. Лесева

Було обстежено 60 жінок, 50% яких використовували внутрішньоматкову контрацепцію в період розвитку запального процесу придатків матки. Згідно з отриманими даними, запальні процеси придатків матки у пацієнток, які використовують ВМК, ускладнювались розвитком піосальпинксу у 20%, гнійної тубооваріальної пухлини у 30% жінок.

Ключові слова: ехографія, запальні процеси придатків матки, внутрішньоматкова контрацепція.

Treatment Particularities of Uterine Annexes Inflammatory Processes against Intrauterine Contraception and Their Sonographic Aspects T.V. Lieshecheva

Process of adnexa in intrauterine contraception - There were examined 60 patients, 50% use in intrauterine contraception of moment inflammatory process of adnexa. As have shown results of researches inflammatory process of adnexa in intrauterine contraception were detected purulent adnexa 20%, formation of purulent tubo-ovarian tumour at 30% woman.

Key words: echography, inflammatory process of adnexa, intrauterine contraception.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аборт та контрацепція в Україні. Стратегічна оцінка політики, програм та досліджень. – Міністерство охорони здоров'я України, ВООЗ, 2008. – 90 с.
2. Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Избранные лекции по гинекологии. – М.: Издательский дом «Династия», 2003. – 108 с.
3. Планування сім'ї. Навчальний посібник. – К., 2006. – 296 с.
4. Руководство по контрацепции / Под ред проф В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 2006. – 399 с.
5. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. – 156 с.
6. Свод практических рекомендаций по применению средств контрацепции. – ВОЗ. Изд. 2-е, 2005.

Порівняльні аспекти функціонального стану фетоплацентарного комплексу та тиреоїдної системи у жінок, які багато народжують

Ю.Ю. Ломага

Іршавська районна лікарня

Робота присвячена вивченню функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та фетоплацентарного комплексу у жінок, які багато народжують. У цих жінок, у порівнянні з першо- і повторнонароджуючими спостерігається порушення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та фетоплацентарного комплексу, що призводить до дисбалансу тиреоїдних і статевих гормонів, а також недостатнього йодно-гормонального забезпечення всього материнського організму. У зв'язку з цим жінки, які багато народжують, складають групу високого ризику з материнської та перинатальної смертності. Дана проблема залишається актуальною і до сьогодні та потребує більш досконалого вивчення та дослідження.

Ключові слова: жінки, які багато народжують, гормони, фетоплацентарний комплекс, гіпофізарно-тиреоїдна система.

На сьогоднішній день охорона материнства та дитинства є одним з пріоритетних напрямків охорони здоров'я населення нашої держави, а покращання показників материнської та перинатальної смертності є найбільш важливим завданням у роботі як наукових колективів, так і у практичній лікарській діяльності [1, 3, 7, 9]. Тому найважливішою умовою вирішення завдань з профілактики та зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності є вдосконалення заходів щодо поліпшення якості акушерсько-гінекологічної допомоги та розвитку найбільш раціональних форм медичного обслуговування осіб з групи високого ризику. До такої групи, без сумніву, відносяться і жінки, які багато народжують (більше трьох пологів в анамнезі), оскільки виділення цього контингенту жінок в особливу групу диктується частотою виявлених у них екстрагенітальних захворювань та різних ускладнень вагітності [2, 4, 6, 8]. При цьому за останні роки відбулося не лише зростання соматичної захворюваності серед жінок репродуктивного віку, але серйозно змінилася її структура з явним переважанням захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), основними причинами яких вважають, насамперед, дефіцит йоду в навколишньому середовищі, дисбаланс мікроелементів, збільшення аутоімунних захворювань. Погіршення екологічної ситуації посилює йодну недостатність і таким чином створює умови для зростання частоти тиреоїдної патології [5, 7, 10].

У зв'язку з наведеним вище актуальною на даний час залишається проблема вивчення та дослідження особливостей перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду у жінок, які багато народжують, тому що рівень багатократних пологів в Україні зростає з кожним роком, внаслідок чого створюється група високого ризику репродуктивних ускладнень та втрат серед жінок цієї групи.

Незважаючи на наявні публікації в сучасній літературі з проблем вагітності та пологів у жінок, які багато народжують, не можна вважати всі питання цілком вирішеними. Усе це в сукупності свідчить про актуальність досліджуваного наукового напрямку у вирішенні даної проблеми.

Метою даної роботи стало вивчення порівняльних аспектів функціонального стану фетоплацентарного комплексу та тиреоїдної системи у жінок, які багато народжують, у порівнянні з першо- і повторнонароджуючими.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дослідження нами було проведено клініко-лабораторне обстеження 150 жінок, які постійно проживають в умовах природного йодного дефіциту у зв'язку з обстеженням у них функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та фетоплацентарного комплексу, які були розподілені на дві групи: I група, основна, – 90 жінок, які багато народжували (троє і більше пологів в анамнезі), II – контрольна – здорові 60 жінок, які мало народжували (одні або двоє пологів в анамнезі). У всіх обстежених функціональну активність ЩЗ оцінювали за концентрацією у сироватці крові тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного (FT4) та загального (Т4) тироксину і трийодтироніну (Т3), а фетоплацентарного комплексу за рівнем статевих гормонів естріолу (ЕЗ), прогестерону (ПГ), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ) та хоріонічного гонадотропіну (ХГ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

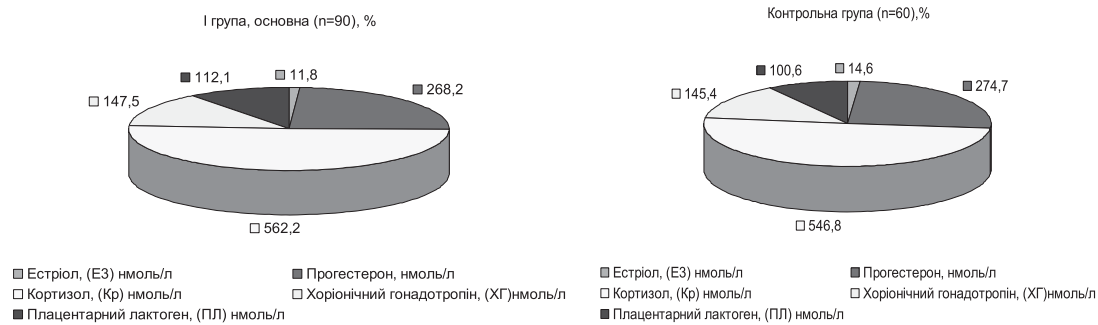
При аналізі основних параметрів клінічної характеристики обстежених жінок був використаний єдиний методологічний підхід, що полягає у вивченні порівняльних аспектів отриманих даних жінок основної групи, які багато народжували та отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи, з жінками контрольної групи, які народжували вперше або повторно.

Результати проведених досліджень свідчать, що при фізіологічному перебігу вагітностей зі збільшенням числа пологів проходять зміни й у гормональному стані фетоплацентарного комплексу у обстежених жінок. Рівень цих гормонів, а саме: ЕЗ, ПГ, Кр, ПЛ та ХГ були вивчені у такі терміни вагітностей: 18–20; 26–28; 36–38 тиж. Ці терміни були визначені у зв'язку з особливостями функціонального стану фетоплацентарного комплексу в цей період гестації.

Рівень гормонів фетоплацентарного комплексу у порівняльному аспекті у вагітних, які багато народжують (I, основна група) та здорових першо- та повторнонагітних (контрольна група) представлений у мал. 1.

Як видно з даних мал. 1, проведене дослідження рівня гормонів фетоплацентарного комплексу у жінок, які багато народжують, свідчать, що в I триместрі гестації рівень ПГ у них становив – $268,2 \pm 11,6$ нмоль/л, а ЕЗ – $11,8 \pm 1,0$ нмоль/л, що менше у порівнянні з першо- і повторнонагітними: відповідно $274,7 \pm 13,7$ нмоль/л та $14,6 \pm 1,2$ нмоль/л. Рівень ХГ був майже однаковий в обох групах, а ПЛ становив – $112,1 \pm 10,2$ нмоль/л, Кр – $562,2 \pm 28,7$ нмоль/л, що є більшим в основній групі у порівнянні з контрольною: відповідно $100,6 \pm 9,7$ нмоль/л та $546,8 \pm 25,4$ нмоль/л.

Проведені дослідження рівня гормонів фетоплацентарного комплексу у жінок, які багато народжують (мал. 2), свідчать, що в II триместрі гестації рівень ПГ у них становив



Мал. 1. Уміст ЕЗ, ПГ, Кр, ПЛ та ХГ у обстежених вагітних у 18–20 тиж гестації



Мал. 2. Уміст ЕЗ, ПГ, Кр, ПЛ та ХГ у обстежених вагітних у 26–28 тиж гестації



Мал. 3. Уміст ЕЗ, ПГ, Кр, ПЛ та ХГ у обстежених вагітних у 36–38 тиж гестації

– $578,5 \pm 9,3$ нмоль/л, ЕЗ – $21,8 \pm 1,5$ нмоль/л, ПЛ – $185,7 \pm 12,8$ нмоль/л, а ХГ – $223,8 \pm 4,4$ нмоль/л, що менше у порівнянні з першо- і повторно вагітними: відповідно $586,3 \pm 8,5$ нмоль/л, $29,4 \pm 1,6$ нмоль/л, $194,8 \pm 19,3$ нмоль/л та $251,6 \pm 5,1$ нмоль/л. Рівень Кр становив – $738,4 \pm 17,5$ нмоль/л у жінок І групи, що значно більше у порівнянні з контрольною – $676,8 \pm 20,7$ нмоль/л.

Як видно з даних мал. 3, характер ендокринологічних порушень рівня гормонів фетоплацентарного комплексу в ІІІ триместрі у жінок, які багато народжують, також змінився в бік прогресивного зменшення рівня ЕЗ (до $34,2 \pm 1,8$ нмоль/л; $p < 0,01$) і збільшення вмісту Кр (до $938,4 \pm 17,8$ нмоль/л; $p < 0,01$), а також зниженням інших досліджуваних гормонів: ПГ (до $482,5 \pm 12,1$ нмоль/л; $p < 0,05$), ХГ (до $242,1 \pm 21,4$ нмоль/л; $p < 0,05$) і ПЛ (до $208,3 \pm 11,8$ нмоль/л; $p < 0,05$).

Наступним кроком нашої роботи стало клініко-лабораторне дослідження обстежених жінок з обов'язковим вивченням у них функціонального стану гіпофізарно-тиреїдної системи у І триместрі в 6–13 тиж гестації, а у ІІ триместрі – в 14–26 тиж гестації. У всіх обстежених

функціональну активність ЩЗ оцінювали за концентрацією у сироватці крові тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного (FT₄) та загального (Т₄) тироксину і трийодтироніну (Т₃).

Проведене дослідження рівня гіпофізарно-тиреїдних гормонів у порівняльному аспекті у жінок, які багато народжують та здорових першо- і повторно вагітних, представлене у табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, у вагітних, які багато народжують, відзначено достовірне підвищення рівня ТТГ у І триместрі до $7,36 \pm 0,22$ ммоль/л ($p < 0,05$) та у ІІ триместрі до $8,24 \pm 0,34$ ммоль/л ($P < 0,05$) і зниження тиреїдних гормонів у І триместрі до Т₃ – $0,68 \pm 0,03$ нмоль/л, Т₄ – $89,28 \pm 1,24$ нмоль/л, FT₄ – $14,02 \pm 0,34$ нмоль/л ($p < 0,05$) та у ІІ триместрі до Т₃ – $1,34 \pm 0,06$ нмоль/л, Т₄ – $94,76 \pm 1,35$ нмоль/л, FT₄ – $15,08 \pm 0,42$ нмоль/л ($p < 0,05$) порівняно з вагітними контрольною групи, де рівень ТТГ складав у І триместрі $3,34 \pm 0,05$ ммоль/л та у ІІ триместрі $4,12 \pm 0,08$ ммоль/л, а рівень тиреїдних гормонів у І триместрі Т₃ – $2,01 \pm 0,04$ нмоль/л, Т₄ – $112,6 \pm 0,74$ нмоль/л та FT₄ – $19,01 \pm 0,24$ нмоль/л, а у ІІ триместрі: Т₃ –

Вміст ТТГ, Т₃, FT₄, Т₄ у вагітних, які багато народжують та у здорових першо- і повторновагітних

Гормони	І група, основна (n=90), %		Контрольна група (n=60), %	
	6-13 тиж	14-26 тиж	6-13 тиж	14-26 тиж
ТТГ, мМО/л	7,36±0,22*	8,24±0,34*	3,34±0,05*	4,12±0,08*
Т ₃ , нмоль/л	0,68±0,03*	1,34±0,06*	2,01±0,04*	2,78±0,07*
Т ₄ , нмоль/л	89,28±1,24*	94,76±1,35*	112,6±0,74*	126,9±0,92*
FT ₄ , нмоль/л	14,02±0,34*	15,08±0,42*	19,01±0,24*	21,94±0,28*

Достовірність відносно контрольної групи: *<0,05; **<0, 01.

2,78±0,07 нмоль/л, Т₄ – 126,9±0,92 нмоль/л, FT₄ – 21,94±0,28нмоль/л.

Таким чином, у жінок основної групи при вивченні гормональної активності ЩЗ спостерігається значне підвищення продукції ТТГ, що зумовлює відповідно дефіцит Т₄ в сироватці крові. При фізіологічному перебігу вагітності у жінок контрольної групи активація функції ЩЗ тиреоїдними гормонами розпочинається вже з І триместру вагітності. Це зумовлює інтенсивне надходження в кров Т₄ та підвищену трансформацію його в Т₃. У ІІ триместрі має місце ріст Т₄, що сприяє деякому збільшенню рівня Т₃ у крові. Починаючи з ІІ триместру вагітності відзначається поступове підвищення рівня ТТГ у сироватці крові та паралельне зростання дефіциту Т₃.

Тому у вагітних, які багато народжують та постійно проживають в умовах природного йодного дефіциту, спостерігається порушення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та фетоплацентарного комплексу, що призводить до дисбалансу тиреоїдних і статевих гормонів, а також недостатнього йодно-гормонального забезпечення всього материнського організму.

ВИСНОВКИ

Таким чином, як свідчать результати проведених досліджень проблема перебігу вагітності та пологів у жінок, які багато народжують, є надзвичайно актуальним питанням сучасного акушерства і не до кінця вирішеним. Ці жінки складають групу високого ризику в структурі причин з материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Тому важливу роль у вирішенні даних проблем відводять роботі жіночої консультації в прегравідарний період, де в першу чергу повинна здійснюватися правильна підготовка до настання наступної вагітності в цих жінок, ретельне диспансерне спостереження за вагітними групи ризику з частими пологами, екстрагенітальною патологією і ускладненнями вагітності, а також рододопомічним закладам, де повинно проходити кваліфіковане розродження цієї групи жінок із використанням сучасних новітніх технологій в акушерстві.

Сравнительные аспекты функционального состояния фетоплацентарного комплекса и тиреоидной системы у многоплодных женщин Ю.Ю. Ломага

Данная работа посвящена изучению сравнительных аспектов функционального состояния фетоплацентарного комплекса и тиреоидной системы у многоплодных женщин. У этих женщин, по сравнению с перво- и повторнородящими, возникает нарушение

функционального состояния фетоплацентарного комплекса и тиреоидной системы, что приводит к дисбалансу тиреоидных и половых гормонов. У этой группы женщин чаще всего возникают анемии, гестозы, невынашивание беременности, кровотечения в родах и послеродовой период, а родоразрешение их повышает риск проведения операций кесарева сечения. Многоплодные женщины составляют группу высокого риска по развитию материнской и перинатальной смертности, в связи с чем эта проблема остается актуальной и по сегодняшний день и свидетельствует о необходимости более глубокого ее изучения и исследования.

Ключевые слова: многоплодные женщины, гормоны, фетоплацентарный комплекс, тиреоидная система.

The comparative aspects of fetoplacental complex and thyroid system at pregnant woman at multipara woman Y.Y. Lomaga

This work is devoted to studying the extragenital diseases at pregnant woman at multipara woman with following positive effect on clinical current of pregnancy and sorts and also perinatal outcomes delivery. These woman make group of high risk in obstetrical and perinatal pathology, so this problem is actual nowadays and needs careful studying and research.

Key words: multipara woman, hormones, fetoplacental complex, thyroid system.

ЛІТЕРАТУРА

- Белазі Н. Порівняльні аспекти акушерської і перинатальної патології у жінок, які багато народжують // Галицький лікарський вісник. – 2001. – № 1. – С. 90–91.
- Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивні втрати (клінічні та медико-соціальні аспекти). – М., 1997. – 188 с.
- Вдовиченко Ю.П., Шадлун Д.Р., Бородавко Л.Г. Диференційований підхід до профілактики та лікування порушень у системі мати-плацента-плід // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 2. – С. 72–74.
- Закиров И.З., Келжаев Ш.О. Течение и исход беременности и родов у многоплодных женщин // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 3. – С. 31–33.
- Запорожан В.М., Даниленко А.І. Плацентарна недостатність і її вплив на плід // Одеський медичний журнал. – 1999. – № 4 (54). – С. 82–84.
- Крейш Оваед. Профілактика плацентарної недостатності у жінок, які багато народжують. Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 86–87.
- Arias F. Practical guide to high-risk pregnancy and delivery. Ed.2. St.Louis, Missouri. – 2002. – P. 385–412.
- Burrow G.N., Ferris T.F. Medical complications during pregnancy. – 4-th ed. – Philadelphia: Saunder, 2005. – 633 p.
- Obstetrics: normal and problem pregnancies / Ed.by S.G. Gabbe, J.R. Niebil. – N.Y.: Churchill Livingstone, 2001. – 1409 p.
- Vercellini P., Zuliani G., Rognoni M. Pregnancy at forty and over: a case control study // Europ. J. Obstet. Gynaecol. – V. 48, № 3. – P. 191–194.

Гіперпродукція антимюллерівського гормону в патогенезі хронічної ановуляції при синдромі полікістозних яєчників

Г.Б. Семенина

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У дослідженні визначали рівень продукції антимюллерівського фактора (АМФ) у фолікулярному апараті 26 жінок із СПКЯ і 22 жінок зі збереженим фолікулогенезом і овуляцією. Імуногістохімічне визначення вмісту АМФ у фолікулярних клітинах біопатів яєчників виявило, що у хворих із СПКЯ спостерігається більш високий рівень АМФ у гранульозних клітинах на всіх стадіях фолікулогенезу, а також відсутнє зниження рівня АМФ у міру росту антральних фолікулів, яке спостерігається в нормі. Висувається гіпотеза, що гіперпродукція АМФ, який має виражений інгібувальний вплив на фолікулярний апарат, може бути результатом порушення диференціювання біпотентних гонад плода внаслідок генетичних чи інших причин і приводить до порушення фолікулогенезу і овуляції.

Ключові слова: антимюллерівський фактор, синдром полікістозних яєчників.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – найчастіший Ендокринний розлад репродуктивної функції жінки, який проявляється непліддям. Частота даної патології, за даними різних авторів, складає у популяції від 3,5 до 11,2% [15]. Відомо, що при СПКЯ порушується процес селекції домінантного фолікула, в той час як початкові стадії фолікулогенезу не порушені. Фолікулогенез зупиняється на стадії невеликих антральних фолікулів. У яєчниках накопичується велика кількість незрілих і атретичних фолікулів. Активність ароматази клітин гранулози знижена, а клітини теки під дією високого рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) виробляють підвищену кількість андрогенів. Ця обставина в середовищі фолікулів порушує їх ріст і перешкоджає селекції та дозріванню домінантного фолікула, а також призводить до атрезії незрілих фолікулів [10, 23].

Механізм розвитку цих порушень точно не встановлений ще досі. За основу розвитку СПКЯ приймають порушення вироблення гонадотропних гормонів (підвищення частоти і амплітуди викиду ЛГ і/або недостатній рівень фолікулоstimулювального гормону – ФСГ), гіперінсулінемія, інгібувальний вплив яєчникових пара/автокринних факторів росту, генетичні дефекти [10]. Відображаючи зміни, які виявляють у більшості хворих із СПКЯ, та визначаючи „замкнуте коло”, яке підтримує підвищену продукцію андрогенів яєчниками, дані теорії тим не менше до кінця не пояснюють складну патофізіологію синдрому.

Розглядаючи СПКЯ крізь призму можливості успадкування, логічно припустити, що в основі синдрому можуть бути генетичні дефекти, які призводять до змін у жіночих гонадах порушуючих фолікуло- та стероїдогенез [6, 20]. Одним з факторів, що визначають розвиток гонад у ранній ембріональний період та безпосередньо пов'язаних з генотипом плода, є антимюллерівський фактор (АМФ) [12]. АМФ – це гормон, який зумовлює регрес парамезонефральних (мюллерових) проток, що є попередниками жіночих внутрішніх статевих органів, у процесі статевого диференціювання за чоловічим типом. АМФ відноситься до групи трансформівних факторів росту- β (transforming growing

factor- β), регулюючих ріст та диференціювання клітин [14, 16]. Ген АМФ у людини локалізується на 19-й хромосомі [8].

АМФ виробляється гонадами обох статей клітинами Сертолі яєчок і гранульозними клітинами яєчника [26]. У випадку ембріогенезу за чоловічим типом АМФ спричинює інволюцію парамезонефральних проток у зародка, в той час як тестостерон стимулює диференціювання мезонефральних (вольфових) проток. При розвитку плода за жіночим типом диференціювання парамезонефральних проток відбувається спонтанно внаслідок відсутності АМФ, а інволюція вольфових структур – внаслідок відсутності тестостерону [3]. Продукція АМФ не обмежується тільки ембріональним періодом. Незважаючи на те, що роль АМФ в організмі жінки точно не встановлена, той факт, що його секреція продовжується протягом усього репродуктивного періоду, дає право на припущення, що даний фактор може виконувати певні функції та спричинити патологічні зміни жіночої статеві сфери [16].

Експерименти in vitro та in vivo виявили, що АМФ порушує стероїдогенез у яєчниках за рахунок пригнічення активності ароматази гранульозних клітин, що призводить до зниження вироблення рівня естрадіолу і підвищення рівня тестостерону в гонадах [9, 25]. АМФ інгібуює реініціацію мейозу ооцитів, знижує кількість ЛГ-рецепторів на клітинах гранулози, а також є антагоністом епідермального фактора росту, який відіграє важливу роль у процесах проліферації гранульозних клітин і овуляторного розвитку фолікула [7, 9, 18, 21]. Отже, АМФ виявляє інгібувальну дію на всі компоненти фолікула, впливаючи на процеси стероїдо-, фолікуло- і оогенезу, порушення яких спостерігається при СПКЯ. Про ймовірну роль АМФ у патогенезі СПКЯ свідчать дані М. Fallat та співавторів, які, визначивши концентрацію АМФ у фолікулярній рідині (отриманій під час ЕКЗ) і сироватці крові у пацієнток із СПКЯ, трубним непліддям і ендометріозом, встановили, що рівень фактора в групі пацієнток з яєчником гіперандрогенією значно підвищений порівняно з іншими групами хворих [11].

Метою дослідження стало визначення рівня АМФ у фолікулярному апараті жінок із СПКЯ і жінок з непорушеним фолікулогенезом та овуляторною функцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеженню підлягали 48 жінок репродуктивного віку, які розподілені на дві групи. Основну (І) групу склали 26 хворих із СПКЯ, яким проводили резекцію яєчників. Критеріями відбору до цієї групи були: хронічна ановуляція, підтверджена тестами функціональної діагностики чи ультразвуковим моніторингом овуляції, порушення менструального циклу за типом опсоменореї чи олігоменореї з часу менархе; ультрасонографічні ознаки полікістозних змін в яєчниках [23]; біохімічні зміни: збільшення рівня ЛГ у крові та підвищення співвідношення ЛГ/ФСГ ($\geq 2:1$); зростання рівня андростендіону і/або тестостерону в крові; нормальний рівень пролактину в крові, відсутність вагомого підвищення рівня дегідроепіандростерону сульфату і 17-оксипрогестерону в крові; відсутність супутніх ендокринних розладів і виражених

Імуногістохімічна характеристика рівня АМФ у гранульозних клітинах яєчників

Тип фолікулів	Основна група (n=26)		Контрольна група (n=22)		p
	Інтенсивність забарвлення	Кількість пацієнток	Інтенсивність забарвлення	Кількість пацієнток	
Преантральні	-	0	-	0	< 0,05
	+/-	3 (11%)	+/-	14 (64%)	
	+	16 (61%)	+	8 (36%)	
	++	7 (28%)	++	0	
Невеликі антральні	-	0	-	3 (14%)	< 0,05
	+/-	0	+/-	15 (68%)	
	+	16 (62%)	+	4 (18%)	
	++	10 (38%)	++	0	
Великі антральні	-	0	-	17 (78%)	< 0,05
	+/-	3 (12%)	+/-	5 (22%)	
	+	17 (65%)	+	0	
	++	6 (23%)	++	0	

Примітка: p – відмінність різниці між основною та контрольною групами.

порушень вуглеводного обміну; гістологічне підтвердження СПКЯ.

Контрольну (II) групу склали 22 пацієнтки, яким проводили оперативне лікування, в тому числі резекцію чи біопсію яєчників з приводу гінекологічної патології, відмінної від СПКЯ. Відбір хворих у контрольну групу проводили за наступними критеріями: жінки репродуктивного віку (19–35 років) зі збереженою овуляцією, відсутністю фенотипових проявів гіперандрогенії та інших ендокринних порушень, відсутністю гістологічних ознак СПКЯ в операційному матеріалі.

Якісна оцінка і порівняльне визначення вмісту АМФ у фолікулярному апараті яєчників у пацієнток обох груп проводили імуногістохімічним методом. Визначення АМФ у зрізах яєчників проводили з використанням набору моноклональних антитіл фірми „Immunotech” (Франція). Інтенсивність забарвлення фолікулярних клітин оцінювали за шкалою: – відсутність; +/- слабе; + помірне; ++ виражене. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою Mann–Whitney U Test.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імуногістохімічне дослідження з використанням анти-АМФ-антитіл виявило, що АМФ міститься в гранульозних клітинах фолікулярного апарату яєчників. У тека-клітинах і клітинах інтерстицію АМФ визначали у незначній кількості приблизно у 30% хворих без виявлених відмінностей у розподілі та інтенсивності забарвлення по групах.

Забарвлення гранульозних клітин, яке свідчить про наявність у них АМФ, спостерігали у пацієнток обох груп. Аналіз отриманих результатів проводили за забарвленням гранульозних клітин різних типів фолікулів. Тип фолікула визначали за гістологічними ознаками [1]. Виявлені відмінності в інтенсивності забарвлення гранульози преантральних, невеликих (до 1 см) і більших (більше 1 см) антральних фолікулів і преовуляторних фолікулів.

Інтенсивність забарвлення була різною не лише у фолікулах різного типу, але і в аналогічних фолікулах контрольної та основної груп. Інтенсивність забарвлення фолікулів одного типу в кожному окремому препараті була однаковою. За наявності у фолікулі кількох шарів гранульози АМФ містився в гранульозних клітинах, розташованих ближче до просвіту фолікула, а також в кумулюсних клітинах. Результати визначення рівня АМФ представлені у таблиці.

Отримані в контрольній групі результати імуногістохімічного дослідження співпадають з раніше опублікованими даними і свідчать про те, що при нормальному фолікуло-

генезі АМФ виробляється гранульозними клітинами преантральних і невеликих антральних фолікулів [17]. У міру розвитку фолікулів та поділу гранульози АМФ локалізується в гранульозних клітинах, розташованих ближче до порожнини фолікула, а також у кумулюсних клітинах, оточуючих ооцит. Зі збільшенням розміру антральних фолікулів та приближення овуляторної стадії рівень АМФ у гранульозних клітинах знижується, аж до повної відсутності у зрілих преовуляторних фолікулах [4, 13, 24]. На відміну від контрольної групи, у хворих із СПКЯ спостерігається більш високий рівень АМФ в гранульозних клітинах на всіх стадіях фолікулогенезу і не відбувається зниження рівня АМФ у міру росту антральних фолікулів.

Як уже згадувалось вище, здатність виробляти АМФ володіють гранульозні клітини яєчників і клітини Сертолі яєчок, які, ймовірно, розвиваються з одного попередника – клітин цоломічного епітелію статевого гребінця (gonadal ridge) [3, 16, 22]. На відміну від клітин Сертолі, які виробляють АМФ у значній кількості, зумовлюючи інволюцію парамезонефральних структур і, можливо, беруть участь у регуляції диференціювання яєчок при розвитку плода за чоловічим типом, гранульозні клітини в ембріональний період не синтезують АМФ [12, 27]. Яєчники до народження не піддаються дії АМФ і це є необхідною умовою для становлення нормального стероїдогенезу у жіночих гонадах, які розвиваються. Згідно з даними досліджень на тваринах вплив АМФ на яєчники плода в ранній ембріональний період приводив до розвитку в них характерних для чоловічих гонад морфологічних і ендокринних змін: утворення Seminiferous tubules і пригнічення активності ароматази гранульозних клітин, яке спричиняло значне зниження вироблення естрадіолу і підвищення продукції тестостерону (зміну „гормональної статі” яєчників) [5, 25, 27].

Той факт, що у плода АМФ починає продукуватися раніше, ніж стероїдні гормони, а також експериментальні дані про вплив АМФ на стероїдогенез в яєчниках і яєчках, опосередковано свідчать про те, що АМФ регулює статеве диференціювання не лише на рівні парамезонефральних структур, але й на рівні статевих залоз [2, 19, 22].

ВИСНОВКИ

Результати даного дослідження, які свідчать про підвищений вміст АМФ у фолікулярному апараті хворих із СПКЯ, дозволяють припустити, що гіперпродукція АМФ може бути причиною характерних для СПКЯ порушень фолікулогенезу та овуляції.

Здатність гранульозних клітин до підвищеної продукції АМФ, характерної для клітин Сертолі, може бути результатом порушення диференціювання „підтримувальних клітин” біпотентних гонад плода внаслідок генетичних чи інших причин.

Гиперпродукция антимюллеровского гормона в патогенезе хронической ановуляции при синдроме поликистозных яичников
Г.Б. Семенина

Определяли уровень продукции антимюллеровского фактора (АМФ) в фолликулярном аппарате 26 женщин с СПКЯ и 22 женщин с сохраненным фолликулогенезом и овуляцией. Иммуногистохимическое определение уровня АМФ в фолликулярных клетках биоптатов яичников выявило, что у больных с СПКЯ наблюдается более высокий уровень АМФ в гранулезных клетках на всех стадиях фолликулогенеза, а также отсутствует снижение уровня АМФ по мере роста антральных фолликулов, наблюдаемое в норме. Предполагается, что гиперпродукция АМФ, обладающего выраженным ингибирующим воздействием на фолликулярный аппарат, может быть результатом нарушения дифференцировки бипотентных гонад плода вследствие генетических или иных причин и приводить к нарушениям фолликулогенеза и овуляции.

Ключевые слова: антимюллеровский фактор, синдром поликистозных яичников.

Hyperproduction of Anti-Mullerian Hormone in pathogenesis chronic anovulation at the polycystic ovary syndrome
G.B. Semenina

Defined production level of Anti-Mullerian factor (AMF) in the follicular device of 26 women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and 22 women with kept folliculogenesis and ovulation. Immunohistochemical definition of level AMF in follicular cages ovaries has shown, that at patients with PCOS higher level AMF in granulosa cages at all stages folliculogenesis is observed, and also there is no decrease in level AMF in process of growth follicles antrales, observed in norm. Hyperproduction AMF, possessing expressed influence inhibiting on the follicular device is supposed, that, can be result of infringement differentiation of gonades a fruit because of genetic or other reasons and be cause of infringements folliculogenesis and ovulation.

Key words: Anti-Mullerian Factor, polycystic ovary syndrome.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глуховец Б.И. Неопухольевые изменения яичников. В кн.: Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб: Сотис 1994; 334–353.
2. Al-Attar L., Noel K., Dutertre M., Hormonal Cell 1997; 100: 1335–1349.
3. Josson N. Sexual differentiation, from Reproductive endocrinology, surgery and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996: 60–74.
4. Baarends W.M., Vilenbroek J.T., Kramer P., Hoogerbrugge J.W. AMH

and AMH type 2 receptor mRNA expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle and gonadotropin – induced follicle growth. Endocrinology. 2010; 136: 11: 4951–4962.

5. Behringer R.R., Cate R.L., Froelick G.J. Abnormal sexual development in transgenic mice. Nature. 2010; 345: 167–170.
6. Carey A.H., Chan K.L., Short F. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern

baldness. Clin. Endocrinol. 2010; 38: 653–658.

7. Catlin E.A., Vitluga N.D., Donahoe P.K. Mullerian inhibiting substance blocks EGF receptor phosphorylation in fetal rat lung membranes. Metabol. 2010; 40: 1178.
8. Cohen-Haguenauer O., Picard J.Y. Mapping of the gene for AMF to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet Cell Genet. 2007; 44: 2–6.
9. Di Clemente N., Goxe B., Remy J.J. et al. Inhibitory effect of AMH upon the expression of aromatase and LH receptors by cultured granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. Endocrin. Rev. 2011; 2: 553–556.
10. Erickson G.F. PCOS: The ovarian connection, from Reproductive endocrinology, surgery and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996; 540–547.
11. Fallat M. et al. MIS in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, PCOS and endometriosis. Fertil. Steril. 2007; 67: 5962–5965.
12. Ostrer H. Sex determination, from Reproductive endocrinology, surgery and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996: 42–58.
13. Hirobe S., He W.W. et al. Expression of MIS mRNA in granulosa and Sertoli cells coincides with its mitotic activity. Endocrinol. 2011; 131: 854–862.
14. Jost A. Recherches sur la differentiation sexuelle de l'embryon de lapin. Arch. Anat. Morphol. Exp. 2007; 36: 271–274.
15. Knochenhauer E.S., Key T.J., Kahsar-Miller M. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study. J. Clin. End. Metab. 2008; 83: 3078–3082.
16. Lee M., Donahoe P.K., Hasegawa T., Silverman B., Crist G.B. Mullerian Inhibiting Substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 81: 571–576.
17. Lee M.M., Donahoe P.K. Mullerian Inhibiting Substance: a gonadal hormone with multiple functions. Endocr. Rev. 2009; 14: 1: 152–164.
18. Mulherson G.W., Schomberg D.W. The intraovarian TGE system, from the ovary. New York: Raven Press. 2009; 337–362.
19. Normal and Abnormal Sexual Development. From L. Speroff, R.H. Glass, N. Kase. Clin. Gynecol. Endocrinol. Infertil. 2009; 323–325.
20. Simpson J.L. Elucidating the genetics of polycystic ovary syndrome. From Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific. 2002; 59–69.
21. Takahashi M., Koide S.S., Donahoe P.K. MIS as oocyte meiosis inhibitor. Mol. Cell. Endocrinol. 2009; 47: 225.
22. The Ovary-Embryology and Development. From L. Speroff, R.H. Glass, N. Kase. Clin. Gynecol. Endocrinol. Infertil. 2008; 95–97.
23. The polycystic ovary syndrome. From E.Y. Adashi, P.C.K. Leung. The Ovary. New York: Raven Press. 2009; 561–580.
24. Veno S., Takahashi M., Manganaro T., Ragin R., Donahoe P.K. Cellular localization of MIS in the developing rat ovary. Endocrinol. 2009; 124: 2: 1000–1006.
25. Vigier B., Forest M.G., Eychemme B., Bezard J., Garrigou O., Josso N. AMH produces endocrine sex-reversal in fetal ovaries. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 86: 3684–3687.
26. Vigier B., Picard J.Y., Trom D., Legeal I., Josso N. Production of Anti-Mullerian Hormone: Another homology between Sertoli and granulosa cells. Endocrinol. 2010; 114: 1315–1320.
27. Vigier B., Watrin F., Magre S., Tran D., Josso N. Purified bovine AMH induces a characteristic freemartin effect on fetal rat prospective ovaries exposed to it in vitro. Development 2007; 100: 43.

Прогностичне значення експресії білка p16INK4a при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях на тлі запальних захворювань шийки матки

Т.Д. Задорожна, І.Б. Вовк, А.О. Калюта, О.І. Пустовалова
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У статті наведено результати дослідження гіперекспресії білка p16 (INK4a/CDKN2a), що є одним з тканинних маркерів диференціювання патологічних процесів у шийці матки. Встановлено, що при імуноцитогістохімічному дослідженні мазків з каналу шийки матки та біопсійного матеріалу, позитивна експресія p16 (INK4a/CDKN2a) відзначалась при диспластичних змінах в епітеліальних клітинах шийки матки та за наявності ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику. Однак позитивна експресія маркеру p16 (INK4a/CDKN2a) у жінок з негативним результатом ВПЛ-тестування свідчить, що такі пацієнти не можуть бути виключені з групи високого ризику щодо виникнення раку шийки матки та свідчить про можливість розвитку неопластичної трансформації епітеліальних клітин шийки матки.

Ключові слова: вірус папіломи людини, запальні захворювання шийки матки, гіперекспресія білка p16 (INK4a/CDKN2a), цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN I), імуноцитогістохімічне дослідження.

На сьогодні досить чітко спостерігається тенденція до збільшення частоти запальних захворювань жіночих статевих органів у структурі гінекологічної захворюваності, що складає, за даними сучасної літератури, 60,0% [1, 2]. На особливу увагу заслуговує проблема інфекційних процесів вульви, піхви та шийки матки. Патологія шийки матки посідає одне з перших місць у структурі гінекологічної захворюваності і, не дивлячись на впровадження нових методів діагностики та лікування, не має тенденції до зниження [3]. Доведено, що передрак, а в подальшому і рак шийки матки (РШМ) формуються на тлі доброякісних процесів багатоплощового плоского епітелію [4].

Серед різноманітних мікробних факторів (хламідії, мікоплазми, уреаплазми, гарднерелі тощо), головна роль у виникненні запальних захворювань статевого тракту жінок з моменту початку статевого життя належить вірусним агентам та їх асоціаціям [5, 6]. Сьогодні існує достатньо даних, що підтверджують зв'язок між папіломавірусною інфекцією та передпухлинними захворюваннями шийки матки. ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) виявляється майже у всіх хворих з передпухлинними станами та РШМ, у зв'язку з чим Міжнародне агентство по дослідженню раку (IARS) офіційно оголосило ВПЛ типів 16 і 18 канцерогенними факторами [7, 8]. В макроорганізмі віруси не завжди призводять до розвитку захворювання, встановлено транзиторне та постійне (персистивне) носійство ВПЛ. Останнє згодом призводить до цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня (CIN I), потім середнього і тяжкого, яка завершується розвитком інвазивного РШМ. Приблизно у 70% пацієнток відбувається елімінація ВПЛ протягом 12–24 міс. Типи високого онкогенного ризику персистують довше, ніж низькоонкогенні типи [9].

ВПЛ інфікує проліферувальні епітеліальні клітини базального шару епітелію і відрізняється високим тропізмом саме до цього типу клітин. Інфікування відбувається через мікротравми (механічні, бактеріальні тощо), коли їх глибина досягає базального шару епідермісу [10]. Достатньо поодиноких вірусних частинок, щоб спричинити інфекційний процес. Реплікація ДНК ВПЛ відбувається тільки в клітинах базального шару, а в клітинах інших шарів вірусні частинки лише персистують [11, 12].

Лабораторна діагностика папіломавірусної інфекції (ПВІ), що спрямована на раннє виявлення носійства вірусу, є важливим інструментом, який дозволяє контролювати поширеність інфекції та своєчасно призначати комплексні лікувально-профілактичні заходи, що запобігають розвитку онкологічної патології. Багато років з цією метою застосовувались цитологічні дослідження (так звані Пап-мазки), які виявляли атипові, багатоядерні клітини [13]. Однак, на думку багатьох авторів, ця методика виявляє не більше 30% носіїв інфекції та не відповідає сучасним вимогам [13, 14].

У зв'язку з цим важливим напрямком досліджень є пошук нових молекулярних маркерів формування пухлини, що представляють собою білок, глікопротеїн, ДНК чи РНК, стероїд, що може бути кількісно виявлений у зразках тканини або іншій біологічній рідині організму. «Ідеальний маркер» повинен мати високу діагностичну чутливість та специфічність по відношенню до певного виду пухлини, а його поява і зміни концентрації в зразку повинні корелювати з виникненням, розвитком, рецидивуванням та лікуванням пухлини [15, 16]. Для визначення показника зміни стану клітини-хазяїна був створений тест CINtec p16ink4a, який є маркером цервікального дискаріозу. Відомо, що одним з регулюючих процес малігнізації протеїнів є пухлинний супресор p16ink4a – білок, що інгібує циклінзалежну кіназу 4 та 6, який фосфорилує протеїн ретинобластоми. Визначений зв'язок між продукцією білків p16ink4a та експресією ретинобластоми. Вважається, що гіперекспресія p16ink4a відбувається внаслідок інактивації гена ретинобластоми онкогенним білком вірусу E7. Дослідження R. Klaes та співавторів (2001) виявили, що використання даного біомаркера для діагностики CIN може значно знизити кількість незрозумілих цитологічних мазків при скринінгу та допомогти встановити діагноз і оцінити прогноз перебігу інфекції [17, 18].

Метою роботи було визначення значення експресії p16 (INK4a/CDKN2a) для прогнозу та вибору раціональної тактики ведення пацієнток з диспластичними процесами епітелію шийки матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 30 жінок віком від 18 до 39 років із запальними процесами шийки матки, у яких за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) було

визначено інфікування ВПЛ. У п'яти пацієнток було встановлено поєднане ураження вірусом простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) та ВПЛ.

Дослідження ВПЛ методом ПЛР виконували в лабораторіях, ліцензованих МОЗ України та акредитованих Укрметртестстандартом за допомогою тест-систем для ампліфікації гомологічних фрагментів ДНК ВПЛ низького (типи 6, 11-й) та високого (типи 16, 18, 31, 33-й) онкогенного ризику. Для встановлення діагнозу генітального герпесу (ГГ) застосовували метод Кунса в прямій модифікації з використанням флуоресцентного імуноглобуліну до ВПГ-2 (Російська Федерація, С-Петербург, НДІ грипу РАМН).

Для оцінки стану епітелію шийки матки проводили просту і розширену кольпоскопію. Використовували кольпоскоп МК-300 (Україна). Для оцінки виявлених ознак на шийці матки застосовували Міжнародну кольпоскопічну термінологію захворювань шийки матки (1990).

З метою виявлення особливостей морфологічних змін клітин епітелію шийки матки, характеру запальної інфільтрації (нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити, еозинофільні гранулоцити, макрофаги), наявності неопластичних змін в клітинах епітелію використовували загальноцитологічні методи – забарвлення за Романовським-Гімзою та Папаніколау. Інтерпретацію результатів цитологічного дослідження проводили за класифікацією «Bethesda system» (2001).

Загальногістологічний метод проводили за стандартною схемою і використовували з метою виявлення особливостей епітеліальних клітин шийки матки при ВПЛ-інфекції. Матеріал фіксували в нейтральному парафіні, обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван Гізона.

Для виявлення тканинного маркера р16INK4a (інгібітор циклінзалежних кіназ Cdk 4, 6) в клітинах епітелію шийки матки використовували CIN tec з моноклональним антитілом (Monoclonal anti p16INK4a protein (clone JC8)) для якісного визначення онкопротеїну p16 в цитологічних та гістологічних препаратах методами імуноцитохімії та імуногістохімії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі обстежені жінки були репродуктивного віку, середній вік їх становив $26 \pm 2,3$ року.

ВПЛ визначали у 18 (60,0%) жінок, при цьому одночасне виявлення як низько-, так і високоонкогенних типів вірусу, відзначалось у 4 (22,2%) обстежених. Наявність герпетичного інфікування в поєднанні з ВПЛ високого онкогенного ризику була виявлена у 5 (27,8%) пацієнток.

При проведенні простої кольпоскопії у всіх пацієнток був виявлений екзоцервіцит, при якому на фоні гіперемії та набряку слизової оболонки шийки матки визначали дифузно розташовані червоні плями (розширені субепітеліальні

капіляри), які після оброблення 3% розчином оцтової кислоти дещо світлішали. Основні ознаки, що відзначали при проведенні кольпоскопії у жінок з наявністю ВПЛ-інфікування та його відсутністю, представлені в таблиці.

Як свідчать наведені дані, у 7 (58,3%) вірус-негативних пацієнток були виявлені фонові процеси шийки матки, а саме: ектопія циліндричного епітелію у 3 (25,0%) та доброякісна незавершена зона трансформації (з ознаками метоплазії різного ступеня вираженості) у 4 (33,3%) осіб. На відміну від цього, лише у 2 (11,1%) вірус-позитивних жінок визначали фонові процеси екзоцервіксу без ознак ВПЛ-інфікування.

Аномальні кольпоскопічні ознаки (оцтово-білий епітелій, ніжна мозаїка та пунктація, йоднегативні зони), що є маркерами ураження епітелію шийки матки папіломавірусом, спостерігались у 16 (88,9%) вірус-позитивних жінок; при цьому у 9 (56,3%) з них ці ознаки визначали в межах зони трансформації, що може свідчити про досить тривалий перебіг фонові патології шийки матки та неефективність попереднього лікування.

При проведенні проби Шиллера, яка є індикатором наявності патологічно зміненого епітелію, у 3 (16,7%) обстежених з ВПЛ-інфікуванням були виявлені «німі» йоднегативні зони з чіткою обмеженими контурами. При обстеженні пацієнток без ВПЛ-інфекції у 10 (83,3%) з них виявлено нерівномірне забарвлення слизової оболонки шийки матки розчином Люголя, з нечіткими, розмитими контурами йод-позитивних та йоднегативних ділянок, що є ознакою наявності запального процесу.

При цитологічному дослідженні мазків з каналу шийки матки жінок із запальними процесами шийки матки відзначалися виражені дистрофічні зміни клітин плоского та залозистого епітелію, які проявлялись у вигляді каріолізу, каріопікнозу та оголеності ядер, виявлялись характерні для вірусного інфікування цитологічні ознаки, зумовлені цитопатогенною дією ДНК-вмісних ВПЛ: койлоцити, двоядерні клітини та багатоядерні симпласти, кератиноцити, відзначалась амфотілія цитоплазми.

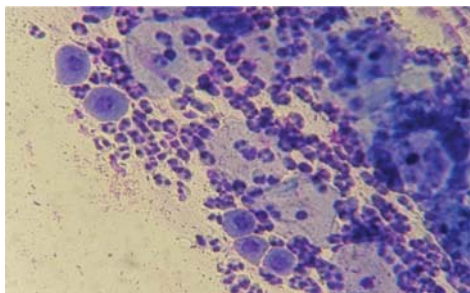
Запальна інфільтрація в мазках з каналу шийки матки жінок з запальними процесами репродуктивних органів була досить вираженою, носила вогнищевий характер і була представлена в основному нейтрофільними гранулоцитами відповідно – $21,05 \pm 0,86\%$; $15,00 \pm 0,50\%$, лімфоцитами – $1,90 \pm 0,07\%$; $2,90 \pm 0,09\%$ та макрофагами – $3,10 \pm 0,09\%$; $2,95 \pm 0,08\%$, що свідчить про наявність запального процесу в шийці матки (мал. 1).

Мікрофлора була представлена вогнищевими скупченнями кокової та паличкової флори за наявності поодиноких «ключових» клітин, всіяних короткими паличками.

У мазках вірус-позитивних жінок з асоціацією ВПЛ та ВПГ-2 відзначалась наявність багатоядерних клітин з характерним нагромадженням ядер (мал. 2).

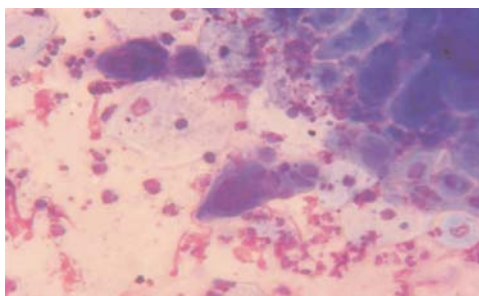
Кольпоскопічна картина обстежених жінок

Кольпоскопічна ознака	ВПЛ-інфікування		Без ВПЛ-інфікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Плоский епітелій	-	-	3	25,0
Доброякісна незавершена зона трансформації	1	5,5	4	33,3
Ектопія циліндричного епітелію	1	5,5	3	25,0
Оцтово-білий епітелій	6	33,3	2	16,7
Ніжна мозаїка	5	27,8	-	-
Ніжна пунктація	2	11,1	-	-
Йоднегативний епітелій	3	16,7	-	-



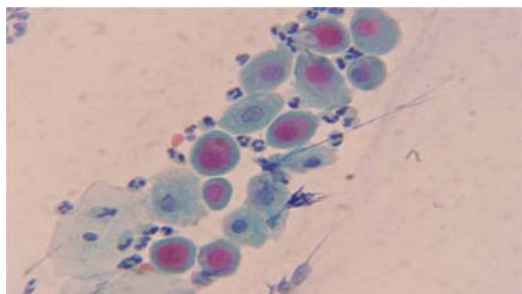
Мал. 1. Мазок з каналу шийки матки жінки 27 років з інфікуванням ВПЛ та ВПГ-2, 17 д. м. ц. Дистрофічно змінені клітини багатошарового плоского епітелію на фоні запальної інфільтрації.

Забарвлення за Романовським–Гімзою. Мікрофотографія. Об.40, ок.10



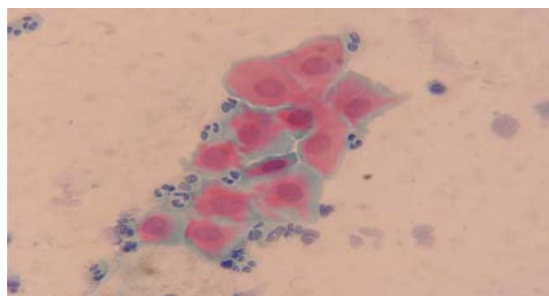
Мал. 2. Мазок з каналу шийки матки жінки 27 років з інфікуванням ВПЛ та ВПГ-2, 17 д. м. ц. Багаторядні клітини багатошарового плоского епітелію.

Забарвлення за Романовським–Гімзою. Мікрофотографія. Об.90, ок.10



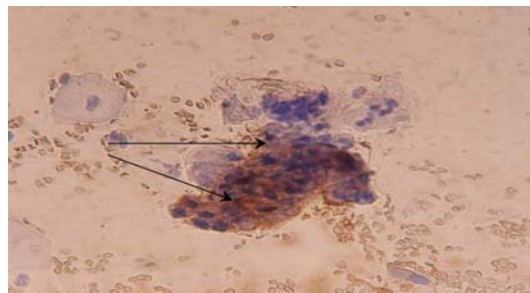
Мал. 3. Мазок з каналу шийки матки жінки 37 років з інфікуванням ВПЛ та легкою дисплазією шийки матки. Диспластично змінені клітини багатошарового плоского епітелію на фоні запальної інфільтрації.

Забарвлення за Папаніколау. Мікрофотографія Об.40, ок.10



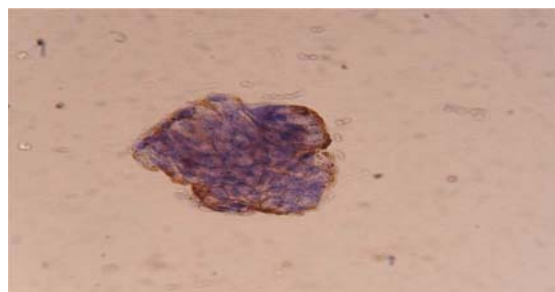
Мал. 4. Мазок з каналу шийки матки жінки 37 років з інфікуванням ВПЛ, ВПГ-2 та легкою дисплазією шийки матки. Диспластично змінені клітини багатошарового плоского епітелію на фоні запальної інфільтрації.

Забарвлення з Папаніколау. Мікрофотографія Об.40, ок.10



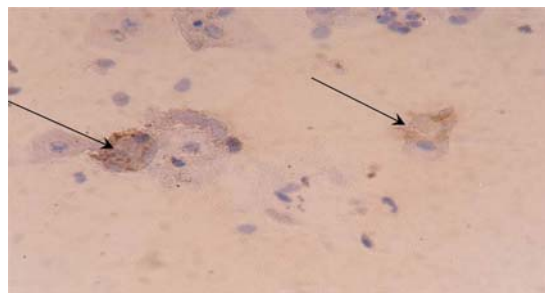
Мал. 5. Мазок з каналу шийки матки жінки 33 років з інфікуванням ВПЛ та ВПГ-2 і легкою дисплазією шийки матки (CIN I), 10 д. м. ц. Клітини плоского епітелію з диспластичними змінами. Виражений ступінь експресії p16 (3 бали). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії антигену p16 (імуноцитохімічне дослідження).

Мікрофотографія. Об. 40, ок. 10



Мал. 6. Мазок з каналу шийки матки жінки 33 років з інфікуванням ВПЛ та ВПГ-2 і легкою дисплазією шийки матки (CIN-I), 10 д. м. ц. Клітини плоского епітелію з диспластичними змінами. Помірний ступінь експресії p16 (2 бали). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії антигену p16 (імуноцитохімічне дослідження).

Мікрофотографія. Об. 40, ок. 10



Мал. 7. Мазок з каналу шийки матки вірус-негативної жінки 27 років. Слабо виражений ступінь експресії p16 (1 бал). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії антигену p16 (імуноцитохімічне дослідження).

Мікрофотографія. Об. 40, ок. 10

Високоонкогенні типи ВПЛ (16-й, 18-й) є причиною передпухлинної трансформації епітеліальних клітин, що підтверджувалось результатами наших цитологічних досліджень, при яких були виявлені цервікальні інтраепітеліальні неоплазії I ступеня у 11 (61,1%) вірус-позитивних жінок (мал. 3, 4).

Для виявлення неопластичних змін клітин епітелію каналу шийки матки жінок було проведено імуноци-

тохімічне дослідження CIN-тесту для визначення рівня експресії білка p16INK4a, який показав позитивну експресію (від 1 до 3 балів) в епітелії та ядрах клітин вірус-позитивних жінок (мал. 5, 6). Слід зазначити, що найбільш виражена експресія (3 бали) спостерігалась у жінок з асоціацією ВПЛ та ВПГ-2, що свідчить про наявність неопластичних змін в клітинах плоского епітелію шийки матки і підтверджується даними цитологічних досліджень, при яких були виявлені диспластичні зміни клітин плоского епітелію легкого ступеня у 18 (60,0%) із обстежених жінок, у 12 (40,0%) диспластичні зміни в клітинах епітелію не виявлялись. Середні показники експресії білка p16INK4a у вірус-позитивних жінок становили 1,70 балів.

Слабопозитивна експресія (до 1 балу) спостерігалась у 2 вірус-негативних жінок з легкою дисплазією шийки матки. Середні показники експресії білка p16 (INK4a/CDK2a) у вірус-негативних жінок становили 0,30 бали (мал. 7).

При гістологічному дослідженні біоптатів шийки матки були виявлені легкі диспластичні зміни багатошарового плоского епітелію у 18 (60,0%) обстежених.

За наявності папіломавірусного інфікування у всіх спостереженнях була виявлена дисплазія багатошарового плоского епітелію (CIN I), яка проявлялась змінами епітелію в нижній третині безпосередньо над базальною мембраною (мал. 8).

Також зазначалася наявність змін розміру та форми клітин, їх ядер з вогнищами ангиогенезу безпосередньо в зоні багатошарового плоского епітелію, що наведено на мал. 9.

В одному спостереженні виявлені вогнища клітинної, регенераційної метаплазії. Паралельно було проведено імуногістохімічне дослідження експресії моноклональних антитіл на p16 (мал. 10, 11), в процесі якого виявлено слабопозитивну експресію у вогнищах епітелію при всіх спостереженнях в групі вірус-позитивних пацієнток.

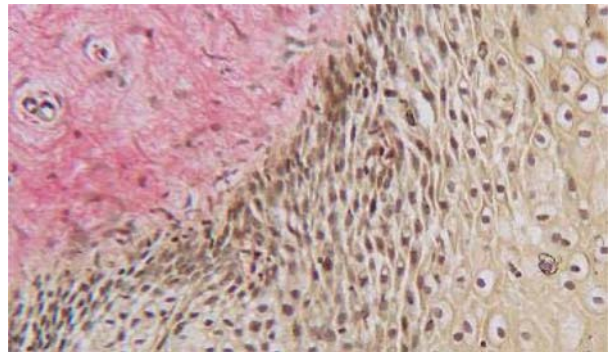
Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про високу чутливість та інформативність імуноцитохімічного методу для диференціювання патологічних процесів шийки матки та визначення прогнозу їх перебігу. Позитивна експресія p16INK4a в мазках з каналу шийки матки та біоптатах шийки матки обстежених жінок від 1 до 2 балів, а при одночасному інфікуванні ВПЛ і ВПГ-2 – до 3 балів є інформативним діагностичним критерієм, що свідчить про зростаючий ризик пухлинної трансформації епітеліальних клітин шийки матки у даного контингенту хворих.

ВИСНОВКИ

1. Серед обстежених жінок із запальними захворюваннями шийки матки у 60,0% обстежених було визначено інфікування високоонкогенними типами вірусу папіломи людини (16, 18), а у 16,7% – відзначалась асоціація з герпетичною інфекцією 2-го типу.

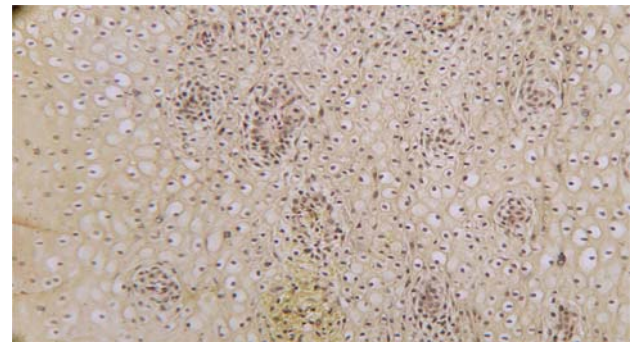
2. При проведенні імуноцитохімічного дослідження цитологічних мазків та біоптатів шийки матки виявлена експресія білка p16 (INK4a/CDK2a) у обстежених жінок від 1 до 2 балів, а при поєднанні з вірусом простого герпесу 2-го типу – до 3 балів, що свідчить про зростаючий рівень онкотрансформації епітелію шийки матки у цих жінок.

3. Результати проведених досліджень свідчать, що навіть при негативних результатах полімеразної ланцюгової реакції, жінки з фоновими захворюваннями шийки матки та позитивною експресією маркера p16 (INK4a/CDK2a) повинні складати групу ризику щодо розвитку неопластичних процесів шийки матки.



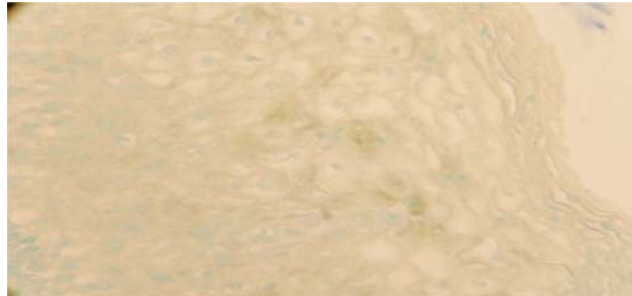
Мал. 8. Дисплазія багатошарового плоского епітелію легкого ступеня (CIN I). ВПЛ інфікування.

Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон. Мікрофото. Ок. 10, об. 10



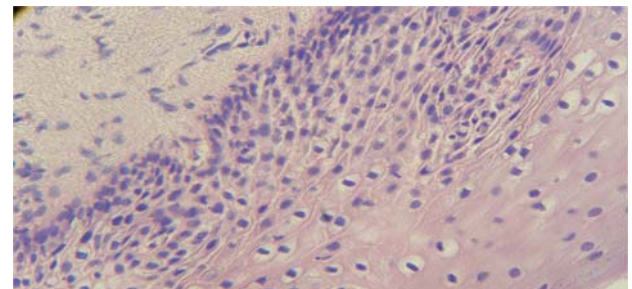
Мал. 9. Вогнище ангиогенезу в зоні багатошарового плоского епітелію. ВПЛ-інфікування.

Мікрофото. Ок. 10, об. 10



Мал. 10. Слабовиражена експресія p16 в багатошаровому плоскому епітелії. ВПЛ інфікування. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності реакції на p16 (імуногістохімічне дослідження).

Мікрофото. Ок. 10, об. 10



Мал. 11. Вогнище вираженої експресії p16 в окремих клітинах багатошарового плоского епітелію.

ВПЛ-інфікування. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності реакції на p16 (імуногістохімічне дослідження).

Мікрофото. Ок. 10, об. 10

Прогностическое значение экспрессии белка p16INK4a при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях на фоне воспалительных заболеваний шейки матки
Т.Д. Задорожная, И.Б. Вовк, А.А. Калюта, О.И. Пустовалова

В статье представлены результаты исследования гиперэкспрессии белка p16 (INK4a/CDKN2a), который является одним из тканевых маркеров дифференцирования патологических процессов в шейке матки. Установлено, что при иммуноцитохимическом исследовании мазков с канала шейки матки и биопсийного материала, положительная экспрессия p16 (INK4a/CDKN2a) отмечалась при диспластических изменениях в эпителиальных клетках шейки матки и наличии ДНК вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. Вместе с тем положительная экспрессия маркера p16 (INK4a/CDKN2a) у женщин с отрицательным результатом ВПЧ-тестирования свидетельствует о том, что такие пациентки не могут быть исключены из группы высокого риска по развитию рака шейки матки и указывает на возможность развития неопластической трансформации эпителиальных клеток шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, воспалительные заболевания шейки матки, гиперэкспрессия белка p16 (INK4a/CDKN2a), цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN I), иммуноцитохимическое исследование.

Prognostic significance of protein expression p16INK4a in cervical intraepithelial neoplasia in a background of inflammatory diseases of the cervix
T.D. Zadorozhna, I.B. Vovk, A.A. Kalyuta, O.I. Pustovalova

In article presents results on the overexpression of the protein p16 (INK4a/CDKN2a), which is one of the markers of tissue differentiation of pathological processes in the cervix. It is established, that at immunocytochemical research cervical smears and biopsies, the positive expression of p16 (INK4a/CDKN2a) was observed in dysplastic changes in epithelial cells of the cervix and the presence of human papillomavirus DNA of high oncogenic risk. However, the positive expression of p16 marker (INK4a/CDKN2a) in women with a negative HPV test indicates that such patients can not be excluded from a group at high risk of developing cervical cancer and points to the possibility of neoplastic transformation of epithelial cells of the cervix uterus.

Key words: human papilloma virus, inflammatory genital diseases, overexpression of p16 (INK4a/CDKN2a), cervical intraepithelial neoplasia (CIN), immunocytochemical research.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихомиров А.Л. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций/ А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания// Здоровье женщины. — 2011. — № 1 (57). — С. 240–245.
2. Department of health and human services, Centers for Disease Control

and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports August 4, 2006. — Vol. 55. — No. RR-11.

3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции)/ Под ред. проф. В.Н. Прилепской. — 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 432 с.

4. Bosch A. Epidemiology of HPV and associated neoplasia. Book of abstracts, HPV conference, Hannover, 2005.

5. Баткаев Э.А. Эпидемиология инфекций, передаваемых половым путем/ Э.А. Баткаев// Вестник последипломного медицинского образования. — 2009. — Том 20, № 1. — С. 3–6.

6. Федорич П.В. Герпесвірусні та папіломавірусні інфекції людини/ П.В. Федорич// Therapia. Український медичний вісник. — 2011. — № 1. — С. 24–26.

7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 192 с.

8. Кицак В.Я. «ВПЧ-негативный» и ВПЧ-негативный рак шейки матки: триггерная роль ВПЧ высокого канцерогенного риска и альтернативных этиологических факторов // Вестник последипломного медицинского образования. — 2009. — Том 20, № 1. — С. 82–83.

9. Катханова О. Роль ВПЧ в генезе неопластических процессов шейки матки. Оптимизация лечебной тактики // Врач. Ежемес. науч.-практ. и публицист. журн./ Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. — 2009. — № 3. — С. 23–26.

10. Молочков В.А. Папилломавирусная инфекция — клиника. Диагностика, лечение/ В.А. Молочков, В.И. Киселев, И.В. Рудых, С.Н. Щербо// Посobie для врачей. — Студия «Мирада Вива». — 2005. — 32 с.

11. Хміль С.В. Особливості перебігу дисплазії шийки матки на тлі папіло-

мавірусної інфекції/ С.В. Хміль, Л.Р. Федорейко // Вісник наукових досліджень. — 2009. — № 1. — С. 9–12.

12. Минкина Г.Н. Предрак шейки матки / Г.Н. Минкина, И.Б. Манухин, Г.А. Франк. — М.: Аэрограф-медиа, 2001. — 112 с.

13. Собко Н.В. Цитологическая диагностика в выявлении фоновых, предопухолевых заболеваний и рака шейки матки при проведении скрининга в Киеве/ Н.В. Собко, С.В. Минина, Г.А. Вакуленко // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 2001. — № 2. — С. 48–51.

14. Степаненко Р.Л. Папилломавирусная генитальная инфекция: современные методы диагностики и лечения/ Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова // Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. — 2011. — № 1. — С. 52–57.

15. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки/ В.И. Киселев. — М.: Изд-во Дмитрейд График Групп, 2004. — 184 с.

16. Toussaint-Smith E. Expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors/ E. Toussaint-Smith, DB Donner, A. Roman// Oncogene. — 2004. — Vol. 23 (17). — P. 2988–95.

17. Раскин Г.А. Эффективность использования жидкостной цитологии в сочетании с иммуноцитохимическим исследованием p16ink4a в сравнении с традиционной цитологией и ПЦР-анализом ВПЧ высокого онкогенного риска в диагностике дисплазий и рака шейки матки/ Г.А. Раскин, С.В. Петров, Р.В. Орлова // Вопросы онкологии: Науч.-практ. журн. — 2009. — Том 55, № 2. — С. 192–195.

18. Klaes R. Overexpression of p16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic cells in cervical cancer// R. Klaes et al.// Int J Cancer. — 2001. — 92: 276–284.

Клиническое значение применения препарата Транексам для остановки маточного кровотечения в пубертатный период

Е.В. Уварова, И.М. Лободина, Н.М. Веселова

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий», г. Москва

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Репродуктивное здоровье детей и подростков, №1-2008

В статье приводятся результаты клинико-лабораторного обследования девочек с маточным кровотечением в пубертатный период (МКПП) в возрасте 11–18 лет на фоне проведения негормонального симптоматического гемостаза препаратом Транексам и нестероидным противовоспалительным средством (НПВС) нимесулидом. Получены данные о высокой эффективности применения препарата Транексам с целью остановки маточного кровотечения и для профилактики кровотечений у девочек с обильными, но регулярными менструациями. Остановка кровотечения препаратом Транексам была достигнута в оптимальные сроки с практически полным отсутствием побочных эффектов и негативного влияния на организм девочки-подростка.

Ключевые слова: маточные кровотечения пубертатного периода, гемостаз, транексамовая кислота.

В механизме маточного кровотечения, по мнению большинства авторов [4, 7, 12, 18, 23, 24, 26], наибольшее значение имеет взаимосвязь изменений гормонального уровня с колебаниями сосудистого тонуса, с застойным полнокровием, расширением капилляров эндометрия, развитием участков некроза и неравномерным отторжением эндометрия [9, 11, 12, 14, 20]. Вскоре после кровопотери появляются первые порции тромбина, который действует на мембраны форменных клеток крови, изменяет их функциональное состояние, что способствует реакции высвобождения эритроцитарных, тромбоцитарных факторов свертывания крови.

Термином «гемостаз» обозначают биологические и биохимические процессы, обеспечивающие предупреждение и купирование кровотечений при сохранении целостности стенок кровеносных сосудов и жидкого состояния крови.

Процесс гемостаза осуществляется путем сложной динамики взаимодействия гуморального, клеточного (факторы тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов), тканевого и неврогенного звеньев [1, 2, 10, 26].

Процесс гемостаза можно разделить на четыре последовательных этапа, которые частично дополняют друг друга:

- локальная вазоконстрикция, ограничивающая первоначальную кровопотерю и способствующая накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывающей системы крови в месте повреждения сосудистой стенки;
- адгезия и агрегация тромбоцитов, обеспечивающая образование тромбоцитарного тромба или «гемостатической пробки»;
- активация свертывающей системы крови, приводящая в конечном счете к образованию фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб;
- восстановление кровотока в результате удаления из просвета сосуда тромботических масс с помощью фибринолитических механизмов.

Система гемостаза представляет собой динамический равновесный процесс регулирования активности этих этапов. При обильных или длительных кровотечениях собственная система гемостаза нередко оказывается исчерпанной или недостаточ-

ной. Поэтому фармакологическая промышленность разработала многочисленные препараты, позволяющие заменять или усиливать тот или иной этап системы гемостаза.

В акушерско-гинекологической практике давно используют препараты на основе окситоцина и вазопрессина, усиливающие вазоконстрикцию в матке; лекарственные вещества, улучшающие адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также повышающие активность тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза. Однако все эти препараты имеют ограниченное значение при обильных или длительных кровотечениях. Для этих целей более эффективными оказались гемостатические препараты, ингибирующие фибринолиз. К таким препаратам относятся аминокaproновая кислота, аминометилбензойная кислота, транексамовая кислота. Данные препараты блокируют действие активаторов плазминогена, угнетают действие плазмина и частично ингибируют кинины. Особенностью аминокaproновой кислоты является наличие некоторой противоаллергической активности и возможности незначительно повышать антиоксидантную функцию печени. Нецелесообразно применение у женщин с целью профилактики повышенной кровопотери при родах, так как возможно возникновение тромбозомболических осложнений.

Механизм действия аминометилбензойной кислоты основан на прерывании процесса растворения фибрина путем конкурентного ингибирования различных киназ (плазменных, тканевых, стрептокиназы), активирующих переход плазминогена в плазмин. Необходим тщательный контроль за показателями процесса гемостаза.

Также аминометилбензойная кислота способствует стабилизации фибрина и его отложению в сосудистом русле, опосредованно способствует агрегации и адгезии тромбоцитов и эритроцитов, угнетает тканевые активаторы, превращающие профибринолизин (плазминоген) в фибринолизин (плазмин), и в меньшей степени оказывает прямое ингибирующее действие на фибринолизин. По строению и механизму действия аминометилбензойная кислота близка к аминокaproновой кислоте (относится к группе производных), но более активна.

Для проведения первого этапа лечения кровотечения – достижения оптимального гемостаза, а также для профилактики и лечения обильных менструаций у девочек с регулярным менструальным циклом имеет перспективы применение препарата Транексам. Транексам имеет химическое непатентованное название – транексамовая кислота. Лекарственная форма – таблетки 250 мг, выпускается российской компанией «МИР-ФАРМ». Препарат зарегистрирован Фармакологическим Комитетом Минздрава РФ.

Механизм действия препарата Транексам (транексамовая кислота) связан с ингибированием активации плазминогена, а в высоких дозах – и плазмина. Плазмин является главным ферментом, ответственным за протеолитическую деградацию фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров [1, 2, 10, 22]. Транексамовая кислота хорошо всасывается (30–50%), пища не оказывает влияния на ее абсорбцию. Связь с белком составляет 3%. Экскретируется препарат гломерулярной филт-

рацией, 95% в неизмененном виде. При дозе 10 мг/кг внутривенно 90% выводится за 24 ч. После приема внутрь 10–15 мг/кг 30% выводится за 24 ч. Таким образом, метаболизм составляет в среднем 1,5%. Максимальная концентрация при приеме внутрь 1 г препарата достигает уровня 8 мг/л. Антифибринолитическая активность в тканях сохраняется до 17 ч, в сыворотке – 7–8 ч. Действие Транексама аналогично действию аминокaproновой кислоты, но препарат действует в 10 раз сильнее.

По данным литературы, стандартные средства симптоматической терапии остановки кровотечения оказываются эффективными только у 45–55% пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода (МКПП). Негормональная гемостатическая терапия многими исследователями рекомендуется для больных с МКПП, не имеющих к началу лечения гиперпластических изменений эндометрия и осложнений маточного кровотечения, так как такая терапия обычно не дает стойкого гемостатического эффекта и нормализации менструальной функции после ее отмены [3, 5, 9, 12, 14, 22, 24, 25]. Тем не менее, медикаментозная терапия маточных кровотечений является методом выбора, она предпочтительнее для лечения девочек-подростков.

В связи с этим мы решили исследовать клиническую эффективность лечебного и профилактического применения препарата Транексам с целью гемостаза при кровотечениях и при обильных, но регулярных менструациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводили в отделении гинекологии детского и юношеского возраста ФГУ НЦАГиП Росмедтехнологий. В исследование было включено 38 пациенток в возрасте 11–18 лет, поступивших в отделение на фоне кровотечения различной продолжительности и выраженности. Средний возраст пациенток составил $14,8 \pm 2,6$ года. В 1-ю группу были включены 20 девочек для остановки кровотечения, у которых применяли препарат Транексам. Во 2-ю группу вошли 18 пациенток, которым с целью гемостаза был назначен нимесулид в течение 3 сут и при его неэффективности в схему лечения был добавлен препарат Транексам. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, соматическому и гинекологическому анамнезу. Все больные обратились с жалобами на обильные кровяные выделения из половых путей в течение 2 нед. У всех обследуемых были исключены органические причины кровотечения и патологии системы гемостаза. В комплекс обследования, помимо общего гинекологического осмотра, были включены инструментальные исследования (УЗИ органов малого таза) и исследования системы гемостаза, которые проводили до начала терапии и после остановки кровотечения. Препарат Транексам (компания «МИР-ФАРМ») был применен в суточной дозе 1,5 г (по 2 таблетки 3 раза в день) в течение 3–5 дней до полной остановки кровотечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе наблюдения и лечения мы отметили следующие особенности. По данным общих заключений гемостазиограмм, изокоагуляция наблюдалась до начала терапии у 90% обследуемых. У всех наших пациенток содержание фибриногена соответствовало нормативным стандартам (2,6–3,4 г/л). Снижение первичной агрегации тромбоцитов отмечено у 6% пациенток, гипокоагуляция – у 4% девочек. К началу гемостатических мероприятий выраженных отклонений в системе гемостаза практически не выявлено. Но при детальном изучении параметров тромбоэластограммы («та» и «г+к») у большинства девочек на фоне кровотечения в гемостазиограмме были выявлены схожие изменения. Максимальная амплитуда («та») и показатель «хронометрической коагуляции» («г+к») в тромбоэластограммах всех девочек были меньше нормативов ($19,6 \pm 2,6$ мм и

$44,8 \pm 4,6$ мм соответственно, при норме 19–27 и 48–52 мм), что, возможно, указывает на изменения в структуре фибриновых нитей, плотности и эластичности сгустка крови, препятствующих фибринообразованию. Уровень фибриногена не отличался количественным содержанием ни у одной пациентки. Значения протромбинового индекса, характеризующего внешний путь свертывания, были достоверно меньше нормы $98,2 \pm 7,1\%$ (при норме 90–105%), однако не превышали максимального уровня диапазона контрольных величин. Остальные показатели находились в пределах возрастных нормативов. Таким образом, при скрупулезном изучении показателей гемостазиограммы состояние системы гемостаза можно было охарактеризовать как близкое к гипокоагуляции, что соответствует данным литературы о показателях гемостазиограммы на фоне кровотечения.

Исходное ультразвуковое исследование констатировало толщину эндометрия до 8 мм у 30 девочек. У 8 пациенток размеры эндометрия колебались от 8 до 10 мм.

Таким образом, к началу терапии ни у одной из наших пациенток не было диагностировано гиперпластических изменений эндометрия.

Полная остановка кровотечения в 1-й группе была достигнута на 3–4-е сутки у 18 из 20 девочек, при этом 60% девочек отметили значительное уменьшение интенсивности кровяных выделений уже через 1 сут от начала приема препарата Транексам. У двух пациенток применение препарата Транексам способствовало уменьшению кровопотери, но не остановке кровотечения, поэтому им с 5-го дня терапии был назначен гормональный гемостаз.

Среди пациенток 2-й группы остановка кровотечения была достигнута у 10 из 18 девочек, тогда как у остальных сохранились скудные мажущие кровяные выделения. С целью закрепления гемостатического эффекта этим пациенткам в схему лечения был добавлен Транексам по 2 таблетки 3 раза в день. Полная остановка кровотечения произошла через 1,5–2 дня после применения Транексама.

При УЗИ, проведенном через 5 дней, при полной клинической остановке кровотечения мы не отметили видимых изменений со стороны размеров эндометрия: у 18 девочек с исходной толщиной эндометрия 8 мм, на этапе контроля он находился в пределах 6–7 мм. А у 6 девочек с исходной толщиной эндометрия 10 мм его размеры также уменьшились до 8 мм. Других особенностей и изменений со стороны органов малого таза у наших пациенток мы не обнаружили.

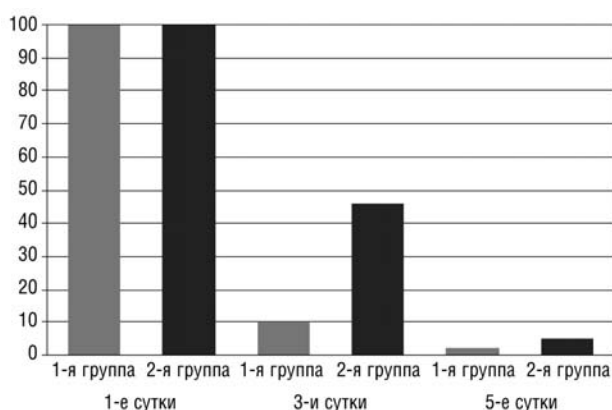
По данным общих заключений гемостазиограмм, через 5 дней от начала терапии изокоагуляция наблюдалась у всех обследуемых. При изучении параметров тромбоэластограммы мы отметили нормализацию показателей «та», «г+к» и ПТИ у 92% девочек, лишь у 2 (8%) девочек по данным тромбоэластограммы отмечена склонность к гиперкоагуляции (увеличение «та», ПТИ и уменьшение «г+к» и АЧТВ).

После остановки кровотечения всем девочкам с учетом гормонального статуса была рекомендована терапия с целью регуляции менструального цикла гормональными или негормональными препаратами в течение 3–6 мес.

Пациенткам с обильными менструациями, при сохраненном их ритме мы рекомендовали прием препарата Транексам с профилактической целью по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых трех дней менструации. Положительный эффект был отмечен у 75% девочек пубертатного возраста.

Из побочных эффектов только у одной пациентки мы наблюдали тошноту на 2-е сутки приема препарата Транексам. Прием препарата был продолжен после купирования тошноты при помощи перорального приема 1 таблетки церукала.

В процессе наблюдения диспепсических расстройств или других побочных эффектов при приеме препарата Транексам мы не отмечали.



Частотная характеристика больных с МКПП в динамике гемостаза препаратами Транексам (1-я группа) и нимесулид (2-я группа) (%)

На рисунке представлено соотношение применения различных видов препаратов с целью негормонального симптоматического гемостаза у девочек с МКПП, продемонстрирована высокая эффективность препарата Транексам: к 3-м суткам от начала проведения гемостаза полная остановка кровотечения отмечена у 90% девочек 1-й группы, лишь у 10% сохранялись кровяные выделения средней и слабой интенсивности, в то время как во 2-й группе количество пациенток с кровотечением оставалось на уровне 45%. В связи с недостаточной клинической эффективностью нимесулида препарат был отменен и для достижения и закрепления гемостатического эффекта в терапию пациенток 2-й группы был включен препарат Транексам. К 5-м суткам от начала терапии только у 2% девочек 1-й группы полной остановки кровотечения достигнуть не удалось. Во 2-й группе девочек с МКПП, которым с целью закрепле-

ния гемостатического эффекта в терапию был включен Транексам, лишь у 5% полной остановки кровотечения отмечено не было.

Таким образом, на основании приведенных лабораторных данных доказано, что препарат Транексам, являясь антифибринолитическим средством, ингибирует действие активатора плазмина и плазминогена, что обуславливает гемостатический эффект без выраженного влияния на систему гемостаза в целом на системном уровне. В частности, результаты зарубежных исследований, проведенных у пациенток с мено- и метроррагиями, а также у беременных, также свидетельствуют, что при приеме препарата Транексам не происходит повышения коагуляционного потенциала крови, и, следовательно, риск тромбоза не повышается по сравнению с пациентками, не принимавшими препарат [26, 28].

Полученные нами клинические данные об эффективности препарата Транексам смогут найти применение среди широкого спектра негормональных симптоматических средств как для остановки кровотечений у девочек в пубертатный период, так и для их профилактики, в связи с достаточно высокой эффективностью, практически полным отсутствием побочных эффектов и негативного влияния на организм девочки-подростка с МКПП.

Clinical importance of Tranexam use for uterine bleeding arrest in puberty

E.V. Uvarova, I.M. Lobodina, N.M. Veselova

The paper presents the results of clinical and laboratory study of the girls aged 11–18 with pubescent uterine bleeding (PUB) treated by non-hormonal symptomatic hemostasis by means of Tranexam and nimesulide. The obtained data testify to high effectiveness of the drug Tranexam used for uterine bleeding arrest and for bleeding prevention in girls with heavy but regular menstruations. Tranexam helped to stop bleeding quickly and effectively, side effects and negative impact on adolescents' organisms being practically absent.

Key words: pubescent uterine bleeding (PUB), hemostasis, tranexamic acid.

ЛИТЕРАТУРА

- Балуа В.П., Нестайко Г.В. Ультроструктура тромбоцитов как показатель их функционального состояния // Проблемы гематологии и переливания крови. – Т. 72, № 9. – С. 3–10.
- Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-ое изд. – М.: Медицина, 1988. – 527 с.
- Башмакова Н.В., Черданцева Г.А., Кучумова О.Ю. и др. Комплексная терапия нарушений менструального цикла у подростков // Медицинские технологии в охране репродуктивного здоровья женщины: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2003. – С. 57–60.
- Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: Медицина, 2000. – 360 с.
- Богданова В.Ф., Терешин А.Т. Современные представления об этиопатогенезе и терапии ювенильных маточных кровотечений: Дел. рукопись. – М., 1996. – 59 с.
- Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 189 с.
- Витковская Ю.А., Белокрыницкая Т.Е. Патология гемокоагуляции. Ч. 4. – М., 1995. – С. 23–25.
- Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2000. – 574 с.
- Голева И.В. Новые подходы к оценке менструального цикла у пациенток репродуктивного периода и лечебных воздействий при его нарушениях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 1997. – 26 с.
- Дикушина Е.А. Гемореологические нарушения и их коррекция у больных с ювенильными маточными кровотечениями: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1986.
- Дикушина Е.А. Марвелон в терапии ювенильных маточных кровотечений // Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сб. науч. тр. IV Всерос. конф. по детской и подростковой гинекологии. – М., 2000. – С. 55–56.
- Жуковец И.Б., Быстрицкая Т.С., Путинцева О.Г. и др. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у девочек с ювенильными маточными кровотечениями // Материалы V Рос. форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 336–337.
- Заспанова И.Б. Опыт лечения ювенильных маточных кровотечений // Здоровье и образование ребенка: тезисы докладов I Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Минздрава России, 2002. – С. 23.
- Коколина В.Ф. Детская гинекология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 413 с.
- Коколина В.Ф. Гинекология детского возраста. – М.: Медпрактика, 2003. – 268 с.
- Коколина В.Ф. Гинекология детского возраста. – М.: Медпрактика, 2006. – 368 с.
- Кузнецова М.Н. Ювенильные маточные кровотечения // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 2002. – С. 274–292.
- Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 2000. – 768 с.
- Саидова Р.А. Нарушения менструального цикла в периоде полового созревания // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 3. – С. 18–23.
- Саидова Р.А., Макацария А.Д. Гемостаз в эндометрии // Вестн. Рос. ассоциации акуш.-гинеколов. – 1995. – № 2. – С. 27–35.
- Саидова Р.А. Патогенез и принципы терапии дисфункциональных маточных кровотечений у больных с дефектами системы гемостаза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1988. – 47 с.
- Briggs C, Kunka S., Hart D. et al. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 126, № 1. – P. 93–99.
- Cote I.P., Dphil P.J., Cuming D.S. Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States // Am. J. Obstet. And Gynecol. – 2003. – Vol. 188, № 2. – P. 343–348.
- Dealy M.F. Disfunctional uterine bleeding in adolescents // Nurse Pract. – 1998. – Vol. 23, № 5. – P. 12–13.
- Drews R.E. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients // Clin. Chest Med. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 607–622.
- Segal H.C., Briggs C., Kunka S. Accuracy of platelet counting haematology analysers in severe thrombocytopenia and potential impact on platelet transfusion // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 520–525.

ТРАНЕКСАМ

транексамовая кислота

**Быстро и эффективно
останавливает
кровотечение**



Р. с. № UA7884/01/01

Р. с. № UA7884/02/01

КОГДА ДОРОГА КАЖДАЯ КАПЛЯ

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

Представитель в Украине:
ООО "Мир-Фарм", 01004, г. Киев,
ул. Басейная, 21-А, офис 4.
Тел.: 287-70-21. www.mirpharm.com.ua



Гістеректомія у жінок репродуктивного віку: найближчі і віддалені наслідки

Ю.П. Вдовиченко, В.О. Рудь

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

Результати проведених досліджень свідчать, що реабілітація пацієнток репродуктивного віку після гістеректомії повинна носити індивідуальний характер з раннім використанням спрямованої гормональної терапії з урахуванням широкого спектра змін гомеостазу, що виникають, і функціонального стану яєчників. Підбір препаратів для спрямованої гормональної терапії і її тривалість слід проводити індивідуально і динамічно змінювати з урахуванням основних клініко-лабораторних, ехографічних і психологічних показників. Запропонований алгоритм є простим і загальнодоступним для практичної охорони здоров'я.

Ключові слова: гістеректомія, репродуктивний вік, наслідки.

Проблема передчасної менопаузи є однією з найбільш актуальних в сучасній гінекології, що зумовлено збільшенням в нашій країні числа жінок репродуктивного віку з різною генітальною патологією, яка вимагає оперативного лікування [1–7]. Серед різних проблем гінекологічної захворюваності в репродуктивному віці частіше діагностують лейоміому матки і ендометріоз, в лікуванні яких оперативні методи складають близько 60%, а в структурі усіх операцій основне місце посідає гістеректомія (ГЕ) [5, 6].

Відомо, що ГЕ з придатками супроводжується симптомокомплексом, що характеризується вегетосудинними, психоемоційними і обмінно-ендокринними змінами в організмі жінки, що призводить до істотного зниження якості життя. Проте збереження одного або навіть двох яєчників не виключає розвиток описаного патологічного симптомокомплексу, незважаючи на відсутність будь-яких післяопераційних ускладнень [1–7]. У сучасній літературі наведені відомості про різке зниження функції яєчників, що залишилися після ГЕ, а також описані гормональні зміни в організмі з розвитком серцево-судинних захворювань, остеопорозу, метаболічного синдрому, стресового нетримання сечі, зниження сексуальної функції та ін. [1–7].

Багато дослідників пов'язують наведені ускладнення з гіпофункцією яєчників, яка виникає через порушення кровопостачання і іннервацію яєчників, спричинених оперативним втручанням [1, 2]. У цьому аспекті вкрай цікавою, але маловивченою проблемою реабілітації жінок після ГЕ є психоемоційні порушення, які розвиваються у 50–70% пацієнток після ГЕ і проявляються депресивними станами, емоційною лабільністю, безсонням, тривожним настроєм, занепокоєнням та ін. [3,4].

Після ГЕ, особливо в репродуктивному віці, до 50% жінок відзначають погіршення стосунків з чоловіком, зниження лібідо, відсутність задоволення, різке зниження числа оргазмів і зменшення сексуального збудження. На сьогодні єдиним, хоча і дуже умовним поясненням подібних порушень є припущення про зв'язок видалення шийки матки зі зміною так званого шийково-гіпофізарного рефлексу [5, 6]. Хоча матка не пов'язана з життєво важливими функціями організму, для більшості жінок вона є символом жіночності, сексуальної молодості і здоров'я. Видалення матки закономірно призводить до розвитку комплексу неповноцінності, причому у молодих жінок ці порушення носять найбільш виражений характер [1–7].

Таким чином, існує наукова проблема, що стосується вивчення характеру нейроендокринних, психоемоційних і сексуальних змін, що виникають у жінок репродуктивного віку в ранні і віддалені терміни після видалення матки, причому особливий інтерес представляє вивчення гормональних параметрів жінок залежно від об'єму хірургічного втручання. Вважають вірогідним, що отримані результати дозволять визначити головний напрямок патогенетичної корекції цих змін і оцінити її ефективність, а виявлені закономірності дозволять визначити характер профілактики і лікування порушень, що виникають унаслідок передчасної менопаузи у жінок після ГЕ в репродуктивному віці.

Метою дослідження було зниження частоти і ступеня тяжкості нейроендокринних, дисметаболічних та психологічних порушень у жінок, які перенесли ГЕ в репродуктивному віці на основі розроблення і впровадження вдосконаленого алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети у дослідження включені 250 жінок репродуктивного віку, які склали 4 групи. У 225 пацієнток діагностовано лейоміому матки, 200 з яких було виконано ГЕ. Під терміном „гістеректомія” використовують терміни „надпівхова ампутація матки” (НАМ), що відповідає субтотальній ГЕ (СГЕ), і „екстирпація матки” (ЕМ), що відповідає тотальній ГЕ (ТГЕ).

Групу 1 склали 100 пацієнток репродуктивного віку, які перенесли СГЕ. Групу 2 склали 100 пацієнток репродуктивного віку, які перенесли ТГЕ. Слід зазначити, що основним показанням до видалення матки у пацієнток обох груп була діагностована лейоміома матки, більш змістовні дані щодо показань до оперативного лікування обговорюються нижче. Хворі обох груп до моменту проведення обстеження знаходились у репродуктивному віці, а в ході операції у всіх пацієнток були повністю збережені яєчники. Пацієнток з вираженими кістозними змінами або з іншою патологією яєчників у дослідження не включали. Групу 3 склали 25 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки невеликих розмірів, які перебували на диспансерному обліку (так звана група порівняння). Групу 4 представлено 25 здоровими жінками репродуктивного віку, що також було визначено метою і завданнями роботи. Ці пацієнтки утворили контрольну групу.

Відповідно до завдань дослідження пацієнток груп 1 і 2 було розподілено на три підгрупи, залежно від тривалості післяопераційного періоду (таблиця): підгрупа а – 1 рік після операції, б – 3 роки і в – 5 років.

Аналіз даних анамнезу досліджуваних пацієнток показав, що жінки всіх чотирьох груп практично не мали достовірних відмінностей ні за характером і частотою перенесених раніше захворювань, ні за супутньою патологією.

Клінічне обстеження пацієнток було комплексним і включало такі моменти:

- загальноклінічне і традиційне гінекологічне обстеження;
- оцінка функціонального стану грудних залоз;
- вивчення клінічних аналізів крові, сечі;

Загальна характеристика досліджуваних груп

Показники	Групи і підгрупи пацієнток							
	1а	1б	1в	2а	2б	2в	3	4
Кількість	52	36	34	52	40	38	25	22
Тривалість післяопераційного періоду	1 рік	3 роки	5 і >	1 рік	3 роки	5 і >	42,8±2,2	39,5±2,5
Середній вік у підгрупі, роки	37,5±2,3	37,8±2,7	40,5±4,1	38,7±2,9	38,5±2,1	42,8±2,2		
Середній вік у групі, роки	37,7±2,9	39,9±2,4						

* – статистичних відмінностей між групами немає.

- стандартні біохімічні дані (загальний білок, білірубін сироватки крові, глюкоза крові, сечовина, печінкові ферменти, ліпідний спектр крові);
- показники гемостазіограми (фібриноген, АЧТЧ, ПДФ, R, K, МА, протромбіновий індекс);
- оцінка психологічного статусу і якості життя;
- оцінка стану сечостатевого тракту;
- оцінка стану серцево-судинної системи;
- консультації спеціалістів виконували за показаннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що ГЕ, виконана в репродуктивному віці, призводить до розвитку естрогендефіцитного стану у 66,7% пацієнток, який характеризується психонейровегетативними, сексуальними, урогенітальними і дисметаболічними змінами.

Після виконання ГЕ в репродуктивному віці відбувається виражене пригнічення кровотоку, зміни анатомо-функціонального стану яєчників і зниження стероїдогенезу, починаючи з раннього післяопераційного періоду. У порівняльному аспекті значніше пригнічення кровотоку відбувається після тотальної ГЕ, виконаної в другу фазу менструального циклу. Відновлення анатомо-функціонального стану яєчників відбувається через 6–12 міс після хірургічного втручання, а через 3 роки після ГЕ у 54,1% жінок відбувається прогресивне пригнічення яєчникового кровотоку і зниження функції яєчників, що супроводжується наростанням естрогенного дефіциту.

Нейровегетативні і психологічні порушення після ГЕ в репродуктивному віці характеризуються розвитком тривожно-депресивного стану у 33,3% пацієнток, причому найбільші прояви спостерігаються в перші 3 міс і через 5 років після хірургічного лікування. Швидкий ріст лейоміоми, вік менше 35 років, тотальна ГЕ, епізоди гіпофункції яєчників в анамнезі відносяться до чинників, що сприяють розвитку афективних розладів.

Порушення сексуальної функції у жінок репродуктивного віку після ГЕ розвиваються в 40,0% випадків, причому в 1,5 разу частіше у разі тотальної ГЕ. У віддалені терміни після ГЕ відбувається прогресивне збільшення частоти сексуальної дисфункції, особливо після тотальної ГЕ.

Після ГЕ в репродуктивному віці, незалежно від об'єму операції, розвивається вегетативна дистонія, яка характеризується переважанням тону парасимпатичної нервової системи, збоченим типом вегетативного реагування і недостатнім вегетативним забезпеченням в 54,0% випадків. Зміни біоелектричної активності і кровопостачання головного мозку у вигляді дезорганізації біоелектричної активності, підвищення Р-індексу, гіперсинхронізації α -ритму характерні для 69,0% пацієнток, а підвищення судинного тону для 59,0% жінок.

У жінок після ГЕ в репродуктивному віці має місце середній негативний кореляційний зв'язок між рівнем естрадіолу і переважанням парасимпатичної нервової системи

($r=-0,54$), ідентична залежність між рівнем естрадіолу і недостатнім вегетативним забезпеченням ($r=-0,52$), залежність середнього ступеня між рівнем естрадіолу і частотою виявлення змін на ЕЕГ ($r=-0,51$), а також середня кореляційна залежність між зниженням α -ритму і вираженістю тривожно-депресивного синдрому ($r=-0,65$).

Урогенітальні розлади після ГЕ в репродуктивному віці розвиваються у 36,6% жінок, причому у 16,7% з них виникають проблеми з нетриманням сечі. Вираженість урогенітальних розладів корелює з рівнем естрадіолу і об'ємом оперативного втручання, а також прогресує в міру збільшення терміну після операції.

Порушення функціонального стану серцево-судинної системи мають місце у 32,2% пацієнток після ГЕ в репродуктивному віці, причому вони стосуються зміни спектра ліпідогамі у бік підвищення атерогенного індексу (21,9%), змін процесів реполяризації міокарда (7,8%) і погіршення показників велоергометрії (9,0%). Зміни з боку серцево-судинної системи динамічно прогресують зі збільшенням терміну після операції.

Ефективним методом лікування синдрому постгістеректомії є спрямована гормональна терапія. За необхідності посилення ефекту спрямованої гормонотерапії може бути додано при включенні в комплекс метаболічної терапії, психотерапевтичних заходів, седативної терапії і релаксантів сечового міхура спрямованої дії.

Комплекс лікувальних заходів проводять як у ранній, так і у віддалений післяопераційний період, в першу чергу при появі перших ознак погіршення кровопостачання яєчників і анатомо-функціонального їх стану. Характер спрямованої гормонотерапії і тривалість її застосування визначається сукупністю клінічних симптомів, супутньою патологією, вираженістю гіпоестрогенії і дисметаболічних порушень.

ВИСНОВКИ

Таким чином, як свідчать результати проведених досліджень, реабілітація пацієнток репродуктивного віку після ГЕ повинна носити індивідуальний характер з раннім використанням СГТ з урахуванням широкого спектра змін гомеостазу, що виникають, і функціонального стану яєчників. Підбір препаратів для СГТ і її тривалість повинні носити індивідуальний характер і динамічно змінюватися з урахуванням основних клініко-лабораторних, ехографічних і психологічних показників. Запропонований алгоритм є простим і загальнодоступним для практичної охорони здоров'я.

Гистерэктомия у женщин репродуктивного возраста: ближайшие и отдаленные последствия
Ю.П. Вдовиченко, В.А. Рудь

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что реабилитация пациенток репродуктивного возраста после гистерэктомии должна носить индивидуальный характер с ранним использованием направленной гормональной терапии с учетом широкого спектра возникающих изменений гомеостаза и функционально-

го состояния яичников. Подбор препаратов для направленной гормональной терапии и ее длительность следует проводить индивидуально и динамически изменяться с учетом основных клинико-лабораторных, эхографических и психологических показателей. Предлагаемый алгоритм является простым и общедоступным для практического здравоохранения.

Ключевые слова: гистерэктомия, репродуктивный возраст, последствия.

Hysterectomy at women of reproductive age: the nearest and remote consequences

J.P. Vdovichenko, V.A. Rud

Results of the spent researches testify, that rehabilitation of patients of reproductive age after hysterectomy should have the individualised character with early use of the directed hormonal therapy taking into account a wide spectrum of arising changes of a homeostasis and a functional condition of ovariums. Selection of preparations for the directed hormonal therapy and its duration should have the individualised character and dynamically to change taking into account the basic clinical-laboratory, ehografical and psychological indicators. The offered algorithm is simple and popular for practical public health services.

Key words: hysterectomy, reproductive age, consequences.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В. Здоровье и качество жизни женщин после гистерэктомии / Л.В. Адамьян, С.И. Аскольская // Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — Москва, 2008. — С. 167–177.
2. Аккер Л. В. Хирургическая менопауза / Л.В. Аккер. — М.: Медицина, 2004. — 215 с.
3. Аскольская С. И. Гормональные изменения после гистерэктомии / С. И. Аскольская, Л. В. Адамьян // Климактерий. — 2001. — № 3. — С. 65.
4. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, лечение) / В.Е. Балан, В.В. Муравьева, В.П. Сметник // Пробл. репродук. — 2006. — № 3. — С. 50–54.
5. Брехман Г.И. Миома матки: психосоматические аспекты, консерватив-

ное лечение и профилактика / Брехман Г.И., Мазорчук Б.Ф., Масиброда Н.Г. — Иваново — Винница, 2009. — 220 с.

6. Васильченко Н.П. Отдаленные клиничко-физиологические аспекты различных способов хирургического лечения больных лейомиомой матки / Н.П. Васильченко, Н.М. Коржова, Н.М. Ткаченко // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 40–44.

7. Венцківський Б.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування урогенітальних порушень у жінок після гістер- та гістероваріоектомії / Б.М. Венцківський, М.Є. Яроцький, В.О. Пирогов // Вісник наукових досліджень. — 2004. — № 2 (4). — С. 48–49.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МУЖЧИНЫ ПЕРЕЖИВАЮТ БЕРЕМЕННОСТЬ ПАРТНЕРШИ КАК СВОЮ

Одна четверть будущих отцов проходит через свою беременность. Мужчины тоже страдают от утренней тошноты и непреодолимого желания съесть что-либо. Всему виной эмоциональная близость с партнером. Действительно, 23% мужчин заявляют о том, что они испытывают эмоциональные и физические изменения, обычно характерные для женского организма.

Иногда это может приводить не только к перепадам настроения, повышенной эмоциональности и тошноте, но даже к фантомным болям, связан-

ым с беременностью, и странному выбору в еде вроде томатов с апельсинами. Данный вывод ученые сделали на основании анализа группы из более 2000 будущих отцов.

Из мужчин, говорящих о побочных симптомах, 26% жаловались на перепады настроения, 10% — на непреодолимое желание съесть странное блюдо, 6% — на тошноту. Все симптомы не были связаны с какими-либо заболеваниями. А 3% даже говорили о характерных болевых ощущениях. По мнению ученых, развитию данного состоя-

ния способствует посещение занятий по подготовке к родам и совместное посещение УЗИ.

Одна треть мужчин чувствовала повышенную эмоциональность, когда их партнерша вынашивала ребенка. 8% становились более плаксивыми, если, к примеру, смотрели какой-нибудь сентиментальный фильм. У 56% мужчин просыпался инстинкт, предполагающий подготовку дома к появлению ребенка (уборка и так далее).

<http://medkarta.com>

Комплексная реабилитационная терапия у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза — залог сохранения репродуктивной функции

О.В. Грищенко, А.В. Сторчак, Т.А. Струк

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) на протяжении многих лет занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости. Наиболее часто ВЗОМТ диагностируют у молодых нерожавших женщин в возрасте до 25 лет, которые не выполнили репродуктивную функцию (рис. 1).

Современное течение ВЗОМТ характеризуется полиэтиологичностью и как следствие теряет нозологическую специфичность, что проявляется отсутствием патогномичной симптоматики и течения.

Этиологическим фактором чаще всего является микробная ассоциация, которая может быть представлена как абсолютными патогенами с преимущественно половым путем передачи, так и эндогенными аэробами и анаэробами. Микробные ассоциации способствуют лучшей адаптации возбудителя к паразитированию, усиливают патогенность каждого возбудителя, их устойчивость к действию антибиотиков, что осложняет лечение заболевания в целом. Распространение воспалительного процесса в половом тракте женщины происходит преимущественно восходящим (каналикулярным) путем с преимущественным поражением маточных труб и яичников. В последние годы отмечается преобладание первично хронических воспалительных процессов со стертой, а иногда и полностью отсутствующей острой стадией заболевания. Перечисленные особенности современного течения воспалительных заболеваний можно связать со значительным снижением иммунной реактивности организма, широким, но не всегда рациональным применением антибактериальных препаратов, эволюционными изменениями микрофлоры.

Первичное поражение маточных труб и ткани яичников определяет нарушения в репродуктивной функции. Хронические воспалительные заболевания женских половых органов вызывают формирование спаек в малом тазе с вовлечением репродуктивных органов, что приводит к бесплодию, хронической тазовой боли. Известно, что перенесенный эпизод ВЗОМТ в 10% случаев завершается бесплодием, а повторные его эпизоды повышают риск развития бесплодия до 60%. Женщины, перенесшие ВЗОМТ, при сохранении способности к зачатию имеют в 10 раз более высокий, чем в популяции, риск наступления эктопической беременности. Перенесенные ВЗОМТ являются причиной трубного бесплодия (при функциональном и органическом поражении маточных труб), эндокринного бесплодия (при повреждении фолликулярного аппарата яичников и функциональных расстройств регуляции созревания фолликулов), служат первопричиной мужского бесплодия воспалительного генеза.

Современная стратегия лечения ВЗОМТ должна быть направлена не только на ликвидацию самого воспалительного процесса и санацию организма от возбудителей, но и

на сохранение репродуктивной функции. В связи с этим терапия должна быть направлена на сохранение анатомо-функционального состояния маточных труб и яичников.

Основной причиной нарушения анатомо-функционального состояния маточных труб является повреждение эпителия маточных труб и образование спаек как между маточными трубами и органами малого таза, так и непосредственно в фимбриальном отделе маточной трубы. В начальной стадии процесс носит характер катарального сальпингита: воспаление стенки трубы с гиперемией, отеком, усиленной секрецией. При прогрессировании воспалительного процесса и возникновении воспалительной непроходимости маточной трубы, чрезмерно выделяющийся секрет растягивает стенки трубы, превращая ее в гидросальпинкс. Если в просвете маточной трубы скапливается гной — формируется пиосальпинкс. Достаточно часто и быстро в воспалительный процесс вовлекается брюшина, покрывающая маточную трубу.

Основными эффекторными системами воспаления являются соединительная ткань, микроциркуляторное русло сосудистой системы и сама кровь. Лейкоциты — главные клетки-эффекторы воспаления. Микроциркуляторное русло обеспечивает связь между системой крови и соединительной тканью. Процессы, происходящие в воспалительном очаге можно представить следующим образом. Инфекционный агент вызывает первичное повреждение в очаге. Следствием является образование и высвобождение соответствующих медиаторов воспаления, которые осуществляют лизис микроорганизмов, одновременно повреждая собственную ткань. Вторичная альтерация направлена на локализацию инфекционного агента и поврежденной им ткани — «защита ценой повреждения». При этом путем повышения сосудистой проницаемости, инициации хемотаксиса лейкоцитов, активации фибробластов автоматически вовлекается стандартный механизм под-

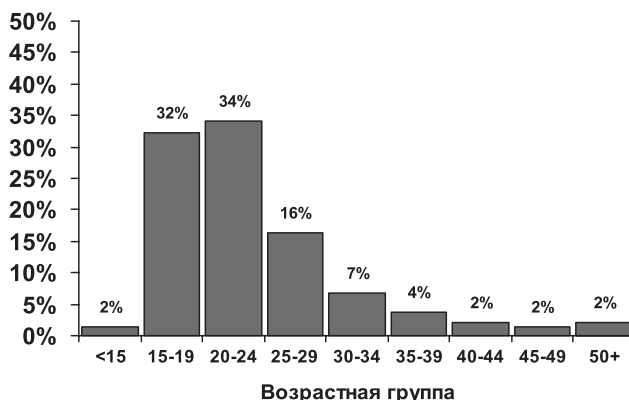


Рис. 1. Распределение ВЗОМТ по возрастным группам



Рис. 2. Роль воспалительного процесса в формировании спаек (по А.С. Гервин, 1973, Р.Ф. Бакманн, 1976)

крепления со стороны плазмы и клеток крови, окружающей соединительной ткани (явления экссудации, эмиграции лейкоцитов и пролиферации). Моноциты-макрофаги главным образом ответственны за раннее очищение очага воспаления, пролиферацию, дифференцировку и активность фибробластов. По мере очищения очага воспаления от инфекционного агента и поврежденной им ткани, экссудация и эмиграция лейкоцитов стихают, усиливается пролиферация и происходит восстановление ткани или замещение ее дефекта (рис. 2).

Спайки образуются при повреждении висцеральной или париетальной брюшины, отслаивании поверхностного слоя клеток мезотелия и контакте этого участка с окружающими органами и тканями. Возникновение местной воспалительной реакции приводит к появлению экссудата, богатого фибрином, и активации процессов свертывания крови. Прилегание поврежденных поверхностей тканей создает возможность миграции фибробластов, способствует процессам ангиогенеза и синтеза коллагена, что в конечном счете приводит к развитию спаек.

Процессы образования спаек детерминированы для каждого человека генетически. Наследуются особенности металлолигандного гомеостаза, определяющего гидроксиглирование коллагена, а в результате баланс между распадом и синтезом коллагена. У людей с медленным фенотипом ацетилирования происходит накопление его субстратов, которые связываются с ионами меди, что снижает активность ферментов лизилоксидазы и пролилоксидазы. Вследствие этого нарушается гидроксиглирование коллагена, блокируется переход растворимых форм коллагена в нерастворимые, не образуются поперечные связи и снижается формирование коллагеновых волокон. Биодegradация коллагена преобладает над его синтезом, воспалительный процесс протекает вяло и спайки не образуются. При быстром фенотипе ацетилирования отсутствует избыток субстратов ацетилирования. Ионы меди и железа не связыва-

ются с субстратами, активность ферментов лизилоксидазы и пролилоксидазы повышается, в результате чего происходит ускоренное образование коллагена. Его синтез превалирует над разрушением, воспалительный процесс протекает бурно с образованием спаек (С.П. Гладких, Р.Д. Магалашвили, 1991; В.И. Лачинский, 1995).

Основными путями профилактики образования спаек являются: уменьшение первичного воспалительного процесса и последующей экссудации (обеспечивается адекватной и своевременной антибактериальной терапией), ингибирование свертывания крови (применение антикоагулянтов и биогенных ферментных препаратов), стимуляция фибринолиза (применение протеолитических и фибринолитических препаратов), механическое разделение покрытых фибрином поверхностей, подавление пролиферации фибробластов.

В качестве первых фибринолитических веществ для ликвидации спаек исследована стрептокиназа в различных формах. Еще в 50-х годах прошлого века было отмечено при исследованиях на кроликах, что активация процесса фибринолиза является эффективным способом предотвращения послеоперационных спаек, но только в 80-х годах описано использование препаратов стрептокиназы и стрептодорназы для профилактики послеоперационных спаек во время операций по реконструкции маточных труб и ликвидации спаек в околотрубной области. Стрептокиназа является наисильнейшим из известных в настоящее время активаторов протеолитической системы в человеческой крови. Стрептокиназа активирует плазминоген, оказывая собственно фибринолитическое действие; устраняет сладж-синдром форменных элементов крови, что приводит к улучшению микроциркуляции в очаге воспаления и уменьшению отека, увеличению доступа и концентрации антибиотиков и других лекарственных средств, увеличению хемотаксиса макрофагов и других иммунокомпетентных клеток.

В сочетании со стрептокиназой используют стрептодорназу, которая ускоряет разрушение дезоксирибонуклеопротеидов мертвых клеток, бактерий. Особенностью стрептодорназы является то, что она разрушает клейкие массы мертвых клеток и гноя, не повреждая живых клеток. В присутствии стрептокиназы и стрептодорназы способность лейкоцитов к размножению и подвижность значительно возрастают, потому что среда с высокой вязкостью угнетает фагоцитоз, препятствуя доступу фактора заражения. Вызывая растворение сгустков крови и составных морфологических элементов гноя, остается облегченным поглощение продуктов лизиса и активизируется местный обмен. Сочетание двух ферментов в результате обеспечивает более высокую эффективность ликвидации гнойных образований, реканализации, микроциркуляции и лучшее поступление компонентов препарата к поврежденным тканям.

В лечебной практике препараты стрептокиназы и стрептодорназы появились только в 1951 году: в США под названием «Varidaze» (Lederle), в Великобритании – «Dornokinaze» (Wellcom), в ФРГ – «Bistreptaze» (Behringwerke). В последние годы в практике лечения ВЗМОТ появился препарат Дистрептаза в форме ректальных свечей, содержащих 15 000 МЕ стрептокиназы и 1250 МЕ стрептодорназы. Использование ферментного препарата в форме ректальных свечей позволяет благодаря поступлению активных компонентов препарата в прямокишечное венозное сплетение создать высокие концентрации препарата в органах малого таза, минуя печень. Стрептокиназа и стрептодорназа подвергают полному лизису сгустки крови, гной, деградирующие лейкоциты и способствуют их элиминации из очага воспаления. В присутствии стрептокиназы и стрептодорназы значительно возрастает концентрация фагоцитов, улучшается их подвижность, увеличивается процент заверщенного фагоцитоза. Компоненты, входящие в состав Дистрептазы, способствуют лучшему проникновению антибиотиков и других химических терапевтических препаратов в очаг воспаления, усиливают их действие, значительно уменьшают субъективные жалобы пациента, прежде всего пациенты указывают на анальгетический эффект препарата, и ускоряют процесс выздоровления. Учитывая, что Дистрептаза не относится к анальгетикам по механизму действия, ее анальгетический эффект стоит связывать с ликвидацией морфологических причин тазовой боли – ликвидацией инфильтрации, отека, лизисом свежих спаек.

Использование препарата Дистрептаза показано при лечении ВЗМОТ у женщин, потенциально планирующих беременность и желающих сохранить репродуктивную функцию.

Одним из частых осложнений ВЗМОТ являются расстройства гормональной регуляции репродуктивной функции, клинически проявляющиеся нарушениями менструального цикла, ановуляцией. Влияние ВЗМОТ на репродуктивную систему можно объяснить как непосредственным влиянием воспалительного процесса на функциональную активность яичника при его вовлечении в процесс, так и стрессовым влиянием на гипоталамо-гипофизарную регуляцию функции яичников.

Патогенетической основой нарушений менструального цикла, нейроэндокринных синдромов и бесплодия является латентная или явная гиперпролактинемия, вследствие которой нарушается функциональное взаимодействие гипоталамуса, гипофиза и яичников. Регуляция синтеза пролактина сложна, пролактин – единственный гормон гипофиза, базальная секреция которого тормозится, а не стимулируется гипоталамусом, и это тормозящее влияние реа-

лизуется в основном благодаря дофаминергическому контролю. Пролактин является физиологическим ингибитором освобождения гонадолиберина, снижает продукцию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), а в высоких дозах – и половых стероидов, повышенный уровень пролактина в фолликулярной жидкости угнетает фолликулогенез, блокирует рецепторы к ЛГ в яичниках, снижает синтез прогестерона, поэтому гиперпролактинемия приводит к нарушениям половой функции: подавляет овуляцию, сокращает лютеиновую фазу, приводит к олиго- и аменорее. Подавляя секрецию гонадотропных гормонов, пролактин стимулирует продукцию андрогенов в надпочечниках, поэтому при гиперпролактинемии наблюдается гиперандрогения.

Изменения нормативных уровней гормонов (эстрадиола, прогестерона, пролактина) и биогенных аминов (серотонина, гистамина) у пациенток, перенесших ВЗМОТ, приводит к нарушению согласованной деятельности лимбико-ретикулярного комплекса, вызывает десинхронизацию нейрогуморальных взаимоотношений в области гипоталамуса, что в свою очередь становится пусковым фактором развития клинической симптоматики предменструального синдрома.

Функциональным механизмом развития вторичной дисменореи, которая возникает у женщин в связи с перенесенным ВЗМОТ, является нарушение адаптационных механизмов на уровне таламуса и гипоталамуса и усиление возбуждения ноцептивной системы (системы, обеспечивающей ощущение боли) при сниженной активности системы опиоидных нейропептидов. В формировании болевой интеграции участвует и лимбическая система мозга, имеющая непосредственное отношение к памяти, мотивации и эмоциям.

Следствием перенесенного воспалительного заболевания репродуктивных органов малого таза может стать появление предменструального синдрома или отягощение его симптоматики, если он имел место ранее. Предменструальный синдром можно представить как синдром гипоталамической дезадаптации, этиология которого недостаточно изучена. Независимо от формы предменструального синдрома большинство пациенток отмечают астению и психоэмоциональные расстройства, у некоторых они являются единственными клиническими проявлениями предменструального синдрома, что свидетельствует о нарушении функции лимбической системы, так как именно она определяет эмоциональное состояние и поведенческие реакции. М.Н. Кузнецова одна из первых определила предменструальный синдром как проявление недостаточности адаптационной системы организма на уровне системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники. Разнообразие клинической симптоматики и форм предменструального синдрома вызвано вовлечением в патологический процесс различных ядер гипоталамуса в зависимости от их чувствительности к стрессу, регулируемой адаптивными гормонами и нейромедиаторами лимбической системы. Лимбическая система – центр интеграции вегетативных и соматических компонентов, эмоциональных и мотивационных состояний. Являясь наиболее древним филогенетическим образованием, она выполняет самые важные интегративные функции, обеспечивая организму адекватное приспособление к изменяющимся условиям окружающей среды.

Изменения нормативных уровней гормонов (эстрадиола, прогестерона, пролактина) и биогенных аминов (серотонина, гистамина) в динамике менструального цикла у пациенток с предменструальным синдромом ведет к нарушению согласованной деятельности лимбико-ретикулярного комплекса, вызывает десинхронизацию нейрогумо-

ральных взаимоотношений в области гипоталамуса, что, в свою очередь, становится пусковым фактором развития клинической симптоматики. Действие эстрогенов опосредовано влиянием их на выделение вазопрессина путем изменения допаминергической функции, так как рецепторы эстрадиола находятся в клетках аркуатных ядер, где берут начало тубероинфундибулярные допаминергические нейроны. Эстрогены не только увеличивают секрецию пролактина прямым действием на лактотрофы, но и таким образом уменьшают ингибирующий потенциал дофамина. У больных с наиболее часто встречающейся нервно-психической формой предменструального синдрома выявлен избыточный уровень пролактина во второй фазе цикла, что является проявлением допаминергической гиподисфункции. Кроме того, в возникновении нейропсихических симптомов играет роль гиперэстрогения, так как еще Munday (1981) объяснял нервно-психические расстройства при предменструальном синдроме накоплением эстрогенов в лимбической системе.

Традиционно для коррекции нарушений менструального цикла, ликвидации первичной дисменореи, лечения предменструального синдрома широко применяют комбинированные эстроген-гестагенные препараты.

Однако эндогенные и экзогенные эстрогены усиливают как синтез, так и секрецию пролактина, причем эффект дозозависим. Эффект обусловлен прямым стимулирующим действием на лактотрофы, а также способностью подавлять эффекты дофамина. Возможно воздействие эстрогенов на синтез пролактина опосредовано тиреотропин-рилизинг-гормоном, который стимулирует базальную секрецию пролактина. В связи с изложенным выше использование экзогенных гормонов требует осторожности в их применении при лечении женщин с гиперпролактинемией. При изучении влияния оральных контрацептивов на пролактиногенез установлено, что оральные контрацептивы не вызывают пролактином, но способны усиливать их развитие и функцию.

Учитывая, что в основе патогенеза нарушений менструального цикла, дисменореи, предменструального синдрома лежит десинхронизация нейрогуморальных взаимоотношений в области гипоталамуса, терапия этих состояний должна обладать стресслимитирующим, синхронизирующим влиянием на гипоталамус и лимбико-ретикулярную систему, восстанавливать нейрогуморальный гомеостаз организма, обладать минимумом побочных эффектов и высокой комплаентностью, обеспечивая возможность длительной терапии.

В настоящее время одной из достаточно перспективных отраслей медицины является комплексная гомеотерапия. Сегодня комплексная гомеотерапия не конкурирует с общепринятыми методиками, а органично вписывается в лечебно-профилактические программы, повышая их эффективность, минимизируя риск реализации побочного действия и нагрузку на выделительные системы организма. Подобным критериям отвечает комплексный гомеопатический препарат Дисменорм, в состав которого входят четыре синергично действующих компонента.

Основным компонентом Дисменорма является *Agnus castus*. В экстракте *Agnus castus* содержатся вещества, оказывающие допаминергический эффект, избирательно блокирующие выброс пролактина. *Agnus Castus* действует непосредственно на гипофиз, ингибируя секрецию ФСГ и стимулируя секрецию ЛГ. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов при нормальных уровнях пролактина упорядочивают вторую фазу менструального цикла, ликвидируют дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном. Сегодня препараты *Agnus cas-*

tus рассматривают еще и как препараты нейромедиаторного действия, поддерживающие нейрохимический баланс в тубероинфундибулярной системе ЦНС.

Действие прострела лугового связано с анемоном, который подавляет центры продолговатого мозга, обладает седативным эффектом, нормализует соотношение гонадотропных гормонов, нормализует вторую фазу менструального цикла, оказывает болеутоляющее действие.

Розмарин лекарственный усиливает местный кровоток, уменьшает боль за счет спазмолитического эффекта.

В содержимом резервуара ядовитой железы медоносной пчелы особый интерес представляет полипептид меллитин – вещество, стимулирующее систему гипофиз–надпочечники; вещество апамин – возбуждает ЦНС, спинной мозг, снижает аллергические реакции, устраняет воспалительную реакцию подобно нестероидным гормонам; МСД-пептид – обладает противовоспалительным действием, которое в 1000 раз сильнее гидрокортизона.

Целью нашего исследования явилась разработка комплексной методики терапии и реабилитации женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ, которые привели или сопровождалась нарушениями менструального цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерием включения пациенток в исследование служило наличие ВЗОМТ (острые и хронические в стадии обострения сальпингоофориты) в сочетании с нарушениями менструального цикла, которые возникли в связи с воспалительным процессом. В исследовании участвовали пациентки без признаков нарушения полового развития, не использовавшие для нормализации менструальной функции монофазные комбинированные оральные контрацептивы.

Критериями исключения пациенток из исследования являлись: предшествующие или существующие тромбоэмболические заболевания, тяжелые заболевания почек, печени, нарушения жирового обмена, анемия, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, гипофизарная кахексия, болезнь Аддисона, синдромы Дубина–Джонсона и Ротора, герпес и иммуносупрессивные состояния; лица с необъяснимой потерей массы тела; лица, имевшие злокачественные заболевания в течение последних 5 лет, психические заболевания, заболевания крови, язвенные заболевания пищеварительного тракта, перенесшие менее чем за 6 мес до исследования стрептококковую инфекцию, имеющие свежую рану или шов на тканях прямой кишки; пациенты, принимавшие иные ферментные препараты (флогензим, вобензим, лидаза, трипсин, химотрипсин, террилитин, убионин, траумель, стекловидное тело, алоэ, серта, серокс, серрата, фламинидез, лонгидаза и другие); пациенты с известной или предполагаемой гиперчувствительностью к испытуемым препаратам.

Всем пациенткам, отвечающим критериям исследования и давшим согласие на участие в нем, проводили обследование, включавшее в себя оценку жалоб. Субъективную оценку боли при воспалительном процессе проводили на основе визуально-аналоговой шкалы, представляющей собой линейку длиной 10 см/бал, на которой пациентка отмечала уровень боли до и после лечения. Кроме того, пациентка заполняла таблицу-опросник, позволяющую характеризовать локализацию, характер, периодичность боли. Оценку характеристик нарушения менструальной функции проводили на основании заполненной пациенткой таблицы-опросника, включающей оценку болезненности, длительности, интенсивности, ритма менструаций, наличие межменструальных кровянистых выделений. Проводили анализ наличия эмоционально-психических наруше-

ний, вегетативных расстройств, обменно-эндокринных нарушений и других типичных симптомов, входящих в предменструальный симптомокомплекс. Проводили традиционную оценку анамнеза болезни, анамнеза жизни, гинекологического анамнеза. Объективное обследование включало: общий и гинекологический осмотр, клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, клинический анализ мочи, бактериоскопию влагалищных выделений, бактериологическое исследование отделяемого из влагалища, при необходимости диагностику специфических урогенитальных инфекций (гонорея, сифилис, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, трихомониаз). Проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза. Гормональный статус пациенток оценивали с помощью количественного определения основных гормонов, регулирующих и отражающих деятельность репродуктивной системы (ФСГ, ЛГ, прогестерон, пролактин, эстрадиол), а также с помощью кольпоцитологического исследования. Обследование выполняли в начале и в конце курса лечения, а также на протяжении 2, 3-го и 6-го менструального циклов по окончании лечения. Оценивался терапевтический эффект и переносимость комбинации препаратов. Для достижения поставленной в исследовании цели все пациентки по способу лечения были разделены на 3 репрезентативные группы. Основная группа (20 пациенток) получала комплексное лечение воспалительного заболевания репродуктивных органов малого таза в соответствии с рекомендациями приказа № 582 МЗ Украины с дополнительным применением суппозиторий Дистрептазы ректально по схеме: 3 дня 3 раза в сутки, 3 дня 2 раза в сутки и 3 дня 1 раз в сутки на ночь; и дополнительным применением Дисменорма сублингвально по 2 таблетки 2 раза в день на протяжении 6 менструальных циклов. Группа сравнения (20 пациенток) получала традиционное лечение воспалительного заболевания репродуктивных органов малого таза с дополнительным применением суппозиторий Дистрептазы ректально по схеме: 3 дня 3 раза в сутки, 3 дня 2 раза в сутки и 3 дня 1 раз в сутки на ночь. Группа контроля (20 пациенток) получала только традиционную противовоспалительную терапию без применения ферментных препаратов и препаратов, нормализующих гормональную регуляцию менструального цикла. Группы по своим демографическим, клиническим, лабораторным данным статистически сопоставимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находились 60 пациенток с воспалительными заболеваниями репродуктивных органов малого таза в сочетании с нарушениями менструального цикла, в возрасте от 17 до 40 лет, средний возраст в группе составил $28,4 \pm 5,2$ года. Среди пациенток, впервые заболевших острым сальпингоофоритом, было 22 (36,7%) женщины, у 38 (63,3%) женщин имело место обострение хронического сальпингоофорита. Настоящий эпизод воспалительного заболевания 26 (43,3%) пациенток связывали со сменой полового партнера, а 40 (66,7%) пациенток связывали заболевание с переохлаждением накануне. При детальной оценке у обследованных пациенток факторов риска воспалительных заболеваний репродуктивных органов малого таза установлено, что накануне 50 (83,3%) пациенток имели кольпит, вульвовагинит, а 18 (30,0%) пациенток имели 2 и более половых партнера. Полученные результаты подтверждают восходящий каналикулярный путь инфицирования у большинства пациенток, а для 44 (73,3%) пациенток данное заболевание носило характер сексуально трансмиссивного. У 36 (60%) пациенток при

осмотре шейки матки в зеркалах выявлено наличие патологии шейки матки, доминировало наличие псевдоэрозий шейки матки в сочетании с эндоцервицитом, что подтверждает мнение о роли инфекционного фактора в генезе патологии эктоцервикса. При оценке гинекологического анамнеза установлено, что 28 (46%) пациенток из обследованных не имеют детей, из них 17 (28,3%) пациенток указали на наличие бесплодия.

При первичном обследовании пациенток их общее состояние было оценено как состояние средней тяжести, степень тяжести определялась наличием болевого симптома, наличием у большинства пациенток симптомов интоксикации, гипертермией. Основной жалобой пациенток была боль, она присутствовала у всех 60 (100%) пациенток. Все пациентки могли четко указать дату ее появления и период нарастания интенсивности, что позволяло характеризовать этот момент как время обострения хронического сальпингоофорита или возникновения острого. По характеру доминировала постоянная тянущая боль, которую пациентки характеризовали как выраженную по интенсивности. Оценка интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале боли показала, что средний показатель составил $6,6 \pm 1,4$ балла, что соответствует тяжелой степени боли. Локализуясь у всех 60 (100%) пациенток внизу живота, боль иррадиировала у 30 (50%) в поясницу, у 17 (28,3%) в крестец, у 5 (8,3%) пациенток в промежность. Накануне поступления 51 (86,7%) пациентка испытывала ночную боль, которая делала невозможным сон. У 45 (75,0%) пациенток воспалительный процесс вызвал диспареунию. У подавляющего большинства пациенток – 44 (73,3%) на момент поступления отмечалось повышение температуры тела выше 38°C , которое сопровождалось тахикардией. Артериальное давление у большинства пациенток не отличалось от свойственного им вне воспалительного заболевания. Однако все 60 (100%) пациенток отмечали общую слабость, у 42 (70%) отмечалась сухость во рту, 19 (31,7%) отмечали жажду. У 8 (13,3%) обследованных пациенток отмечалась дизурия, что свидетельствовало о вовлечении в воспалительный процесс нижних этажей мочевыделительной системы и определяло необходимость дополнительного бактериологического обследования мочевыделительной системы.

Бимануальное исследование органов малого таза позволило установить локализацию воспалительного процесса: у 27 (45,0%) пациенток в воспалительный процесс были вовлечены оба придатка матки, в случаях одностороннего воспалительного процесса слегка доминировало поражение правых придатков матки. В большинстве случаев пальпаторная болезненность придатковых образований матки сопровождалась некоторым увеличением яичника, в 44 (73,3%) случаях яичник был ограничен в подвижности. Инфильтрация сводов присутствовала в 16 (26,7%) наблюдениях. У всех пациенток воспалительные заболевания репродуктивных органов малого таза сопровождались клиническими проявлениями кольпита и эндоцервицита. Влагалищные выделения можно было охарактеризовать как однородные обильные бели с запахом, которые у 10 (16,7%) пациенток можно было определить как гнойные. Наличие обильных выделений из половых путей у 19 (31,7%) пациенток сопровождалось зудом.

Результаты клинического анализа крови на момент обострения хронического сальпингоофорита характеризовались лейкоцитозом до $15 \times 10^9/\text{л}$ с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и резким возрастанием СОЭ.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, которое проводили всем пациенткам в момент разгара клинической симптоматики, у 39 (65,0%) пациенток подтвер-

Таблица 1

Микробный спектр, выделенный у пациенток с воспалительными заболеваниями репродуктивных органов малого таза

Возбудитель	n=60	
	n	%
<i>St. aureus</i>	10	16,7
<i>St. epidermidis</i>	6	10,0
<i>St. haemolyticus</i>	5	8,3
<i>Enterobacter sp.</i>	8	13,3
<i>Str. -haemoliticus</i>	3	5,0
<i>E.coli</i>	14	23,3
<i>Candida albicans</i>	28	46,7
<i>Chlamidia tr.</i>	18	30,0
<i>Ureaplasma ur.</i>	5	8,3
<i>Micoplasma vag.</i>	8	13,3
<i>Trichomonas vag.</i>	11	18,3
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	6	10,0
Микробные ассоциации	37	61,7

дано данные бимануального исследования и позволило обнаружить изменения анатомии маточных труб (просвет трубы расширен, заполнен жидкостью) и наличие скудного количества жидкости в позадиматочном пространстве (воспалительный экссудат). В частности, изменения правой маточной трубы выявлены у 23 (38,3%) пациенток; изменения левой маточной трубы – у 16 (26,7%) пациенток. У большинства пациенток – 43 (71,7%) – в позадиматочном пространстве присутствовало скудное (до 20 мл) количество воспалительного экссудата.

Бактериоскопия мазка влагалищных выделений подтвердила наличие кольпита абсолютно у всех пациенток обследованных групп, что потребовало наряду с системной терапией воспалительного процесса, еще и местной санации влагалища.

Всем пациенткам проводили этиотропную антибактериальную терапию в соответствии с чувствительностью микрофлоры, выделенной в результате бактериологического исследования отделяемого из канала шейки матки и влагалища. Дополнительно проводили диагностику основных урогенитальных инфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (табл. 1). Как видно из данных табл. 1, довольно большой процент воспалительных заболеваний связан со *St. aureus*, *E. coli*, *Chlamidia tr.*, *Trichomonas vag.* У 37 (61,7%) пациенток воспалительный процесс вызван микробными ассоциациями, что свидетельствует о полиэтиологичности ВЗОМТ и объясняет отсутствие классической специфичности клинической симптоматики заболеваний.

Анализ нарушений менструального цикла показал, что у пациенток с острыми формами ВЗОМТ нарушения возникли накануне обращения и длительность нарушений не превышала один менструальный цикл, что позволяет связать их возникновение с воспалительным повреждением яичников и, как следствие, нарушением регуляторных связей на гипоталамо-гипофизарном уровне. У пациенток с обострением хронического воспалительного процесса нарушения менструального цикла наблюдались на протяжении 6–2 менструальных циклов. Большинство пациенток – 49 (81,7%) – отмечали болезненность последней менструации. У 35 (58,3%) пациенток отмечалась клинически значимая (свыше 7 сут) задержка менструации. Наступившая менструация была у 27 (45%) пациенток более длительная и обильная, чем обычно. Анализ описанных характеристик менструального цикла, данные ультразвукового исследования в середине менструального цикла, а также на 21-й день цикла, анализ тестов функциональной диагностики и кольпоцитологическое исследование позволили утверждать, что у подавляющего числа пациенток с нарушением менструального цикла на фоне ВЗОМТ имело место отсутствие овуляции. Количественное определение гормонов, отражающих функцию гипофиза и яичников показало

наличие высоких показателей ФСГ как на 14-й, так и на 21-й день менструального цикла, его доминирование над ЛГ, некоторое повышение уровня пролактина и, как следствие, дефицит прогестерона на 21-й день цикла при нормативных или несколько повышенных для 21-го дня цикла уровнях эстрадиола (рис. 3). Кольпоцитологическое исследование, проведенное на 14–15-й день и на 21-й день менструального цикла, продемонстрировало отсутствие значимой динамики в соотношении поверхностных и промежуточных клеток с 14-го до 21-го дня цикла, сохраняющийся высокий кариопикнотический индекс на 21-й день цикла (см. рис. 3). Совокупность полученных данных позволяет думать о нарушениях процессов созревания фолликулов (возможно, длительная персистенция фолликулов), отсутствии овуляции на фоне умеренного повышения уровня пролактина, наличие дефицита прогестерона.

Выявленные особенности гормонального статуса у пациенток с ВЗОМТ обусловили наличие у 52 (86,7%) пациенток эмоциональной лабильности, у 54 (90,0%) – раздражительности, у 30 (50,0%) – утомляемости. Практически все пациентки отмечали при опросе эмоционально-психические нарушения. Нарушения вегетативной регуляции отмечены у 31 (51,7%) пациенток: метеоризм – у 26 (43,3%) пациенток, головная боль – у 23 (38,3%) пациенток. Следствием относительной гиперэстрогении и гиперпролактинемии явилось наличие у 45 (75,0%) пациенток мастодинии.

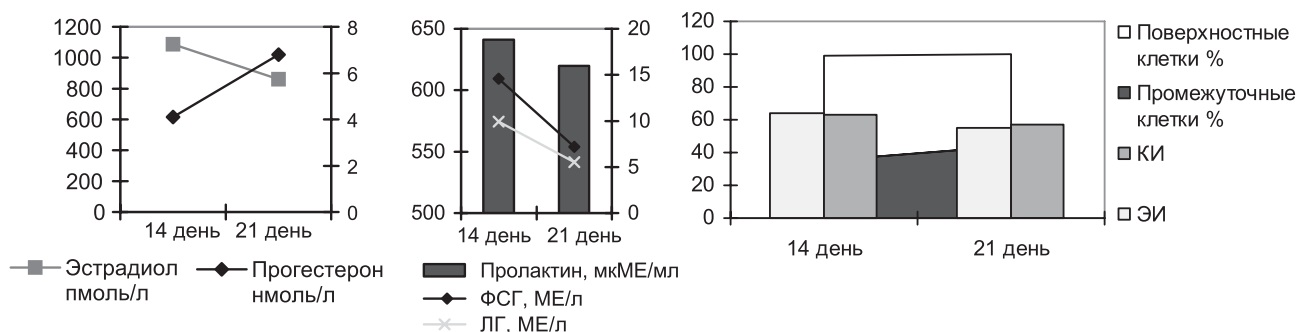


Рис. 3. Гормональная характеристика менструального цикла пациенток с нарушением менструального цикла на фоне ВЗОМТ до лечения



Рис. 4. Оценка динамики ликвидации боли по визуально-аналоговой шкале под воздействием различных схем лечения у пациенток обследованных групп (баллы)

Анализ проведенной в группах терапии показал, что в основной группе, где наряду с традиционной терапией ВЗОМТ применяли ферментный препарат Дистрептаза и препарат комплексной гомеопатии Дисменорм, удалось быстрее ликвидировать субъективную симптоматику, добиться нормализации менструального цикла. Так, в основной группе уже к 10-му дню лечения все пациентки оценивали свое состояние как хорошее, в то время как в группе сравнения 4 (20,0%) пациентки еще оценивали свое состояние как удовлетворительное, а в контрольной группе таких пациенток было 7 (35,0%). На рис. 4 представлена сравнительная динамика основного симптома – боли внизу живота, по визуально-аналоговой шкале оценки боли у пациенток обследованных групп к 10-му дню лечения.

Бимануальное исследование органов малого таза позволило отметить наряду с ликвидацией болезненности при пальпации придатковых образований в основной группе и группе сравнения уменьшение их размеров и восстановление подвижности. Ультразвуковое исследование органов малого таза подтвердило данные бимануального исследования. Полученный результат мы связываем с использованием препарата Дистрептаза, который способствовал эффективной ликвидации отека за счет улучшения микроциркуляции, более эффективной, чем в контрольной группе, ликвидации воспалительной инфильтрации за счет увеличения концентрации антибактериальных

препаратов в очаге воспаления и стимуляции фагоцитоза. Восстановление подвижности придатковых образований матки в основной группе и группе сравнения связано с лизисом свежих соединительнотканых образований.

Проведенная традиционная противовоспалительная и антибактериальная терапия во всех клинических группах оказала позитивное влияние на характеристики менструального цикла. Однако проведенный на основе опроса пациенток анализ показал различия в ликвидации основных нарушений менструального цикла в обследованных группах (табл. 2).

В основной группе и в группе сравнения удалось уже ко 2-му менструальному циклу значительно уменьшить число пациенток с болезненными менструациями. Если в контрольной группе их число все еще было значительным – 11 (55,00±11,12%), то в группе сравнения – 4 (20,00±8,94%) ($p<0,05$); а в основной группе только – 3 (15,00±7,98%), ($p<0,05$). Полученный результат мы связываем с приемом Дистрептазы, которая способствовала как более эффективной ликвидации воспалительного процесса, так и устраняла отечность и свежие спайки. Достоверные различия в ликвидации нарушений менструального цикла, связанных с гормональной регуляцией, были получены нами к 3-му менструальному циклу. Применение в основной группе Дисменорма позволило уже к 3-му менструальному циклу нормализовать объем теряемой во время менструации крови и практически нормализовать ритм менструаций.

Комплексный анализ динамики изменений в гормональном статусе пациенток, анализ результатов ультразвукового исследования и результатов кольпоцитологии дают возможность сделать вывод о восстановлении овуляции и второй фазы менструального цикла (рис. 5).

Комплексная терапия с применением Дистрептазы и Дисменорма более эффективно, чем традиционная, способствовала восстановлению двухфазного менструального цикла. Традиционно для нормализации менструального цикла применяют монофазные комбинированные оральные контрацептивы, однако в нашем исследовании у достаточно большого числа пациенток с воспалительными заболеваниями репродуктивных органов малого таза мы обнаружили повышение уровня пролактина, что делает применение Дисменорма патогенетически обоснованным.

Наряду с нормализацией менструального цикла в основной группе Дисменорм способствовал более эффектив-

Таблица 2

Динамика ликвидации нарушений менструального цикла в обследованных группах

Показатель нарушения менструального цикла	До лечения	Клиническая группа	2-й менструальный цикл, %	3-й менструальный цикл, %	6-й менструальный цикл, %
Болезненность менструации	81,7%	Основная	15,00±7,98	5,00±4,87	5,00±4,87
		Сравнения	20,00±8,94	10,00±6,71	5,00±4,87
		Контрольная	55,00±11,12	35,00±10,67	20,00±8,94
Нерегулярность менструации	58,3%	Основная	45,00±11,12	5,00±4,87	-
		Сравнения	55,00±11,12	25,00±9,68	15,00±7,98
		Контрольная	60,00±10,95	40,00±10,95	25,00±9,68
Длительные менструации	45,0%	Основная	25,00±9,68	5,00±4,87	5,00±4,87
		Сравнения	25,00±9,68	15,00±7,98	15,00±7,98
		Контрольная	30,00±10,25	25,00±9,68	20,00±8,94
Обильные менструации	35,%	Основная	20,00±8,94	-	-
		Сравнения	25,00±9,68	10,00±6,71	10,00±6,71
		Контрольная	25,00±9,68	15,00±7,98	15,00±7,98

- отличие от показателя в основной группе статистически достоверно, ($p 0,05$).

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

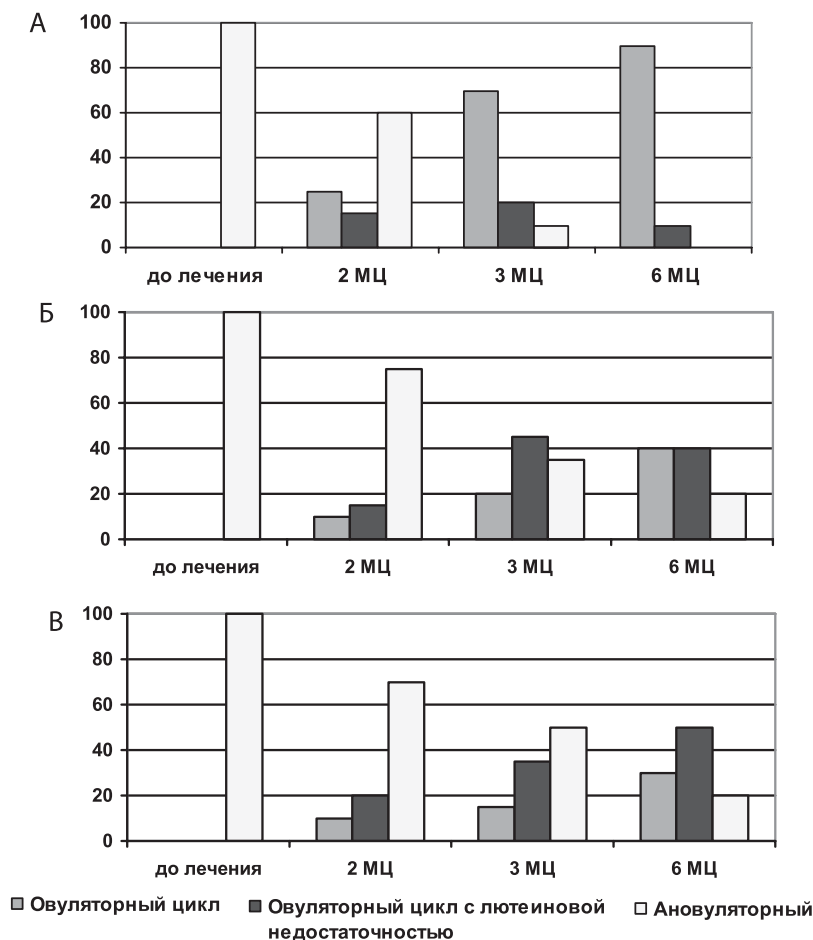


Рис. 5. Динамика нормализации менструального цикла (МЦ) у пациенток обследованных групп (А – основная группа, Б – группа сравнения, В – контрольная группа)

ной ликвидации таких явлений, как мастодиния и эмоциональная лабильность. Включение в традиционный курс терапии воспалительных заболеваний репродуктивных органов малого таза препарата Дистрептаза позволяет эффективнее ликвидировать воспалительный процесс, предотвратить формирование спаечного процесса в органах малого таза, а использование на этапе реабилитации Дисменорма нормализовать менструальный цикл за счет ликвидации функциональной гиперпролактинемии и стресс-лимитирующего влияния на гипоталамо-гипофизарную зону.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баумхакл У., Фодемар С., Крейчова Х. Энзимотерапия острых и хронических воспалительных процессов в кн: Системная энзимотерапия: исследования и клиническая практика. Под редакцией К. Ноуза, З. Масиновски, Р. Ноуза. – Мюнхен–Прага. – 1994. – С. 27–30.
2. Грищенко О.В., Сторчак А.В. Использование комплексного гомеопатического препарата Дисменорм в коррекции гипоталамической дезадаптации при предменструальном синдроме // Репро-

- дуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 112.
3. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления // Экспериментальная и клиническая медицина. – 1998. – № 1. – С. 8–14.
4. Кузнецова М.Н. Предменструальный синдром // Гинекологическая эндокринология. – М., 1980. – С. 368–396.
5. Опыт применения Дистрептазы в гинекологии (Сателитный симпозиум

- компании alpen Pharma GmbH) // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4 (7). – С. 1–2.
6. Подольский В.В. Эффективность заостроування препарату Дистрептаза в акушерсько-гінекологічній практиці // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 201–204.
7. Рос Д. Воспалительные заболевания органов малого таза // Здоровье женщины. – 2007. – № 3 (31). – С. 101–102.
8. Сенчук А.Я., Венцківська І.Б., Подольський В.В., Грищенко О.В., та ін. Сучасна тактика комплексного лікування хронічних запальних захворювань органів малого таза в стадії загострення // Методические рекомендации для врачей, интернов и студентов медицинских Вузов. – К., МОЗ, 2009. – 20 с.
9. Сторчак А.В., Грищенко О.В., Бобрицкая В.В., Яковлева Т.А. Железняков А.Ю. Новые подходы к энзимотерапии хронического сальпингоофорита в стадии обострения // Збірник наукових

- праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 571–576.
10. Хусаинова В.Х., Федорова Т.А., Волков Н.И. Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом таза у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия // Consilium medicum. – 2003. – № 2, Т. 5.
11. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T, Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. // Fertil Steril. – 2000. – 74. – P. 203–212.
12. Jozwik M. Expert's report regarding clinical documentation of preparation Distreptase (intyrearectal suppositories) Department of Gynecology of Medical Academy in Bialystok.
13. Pietrzycki B., Jozwik M., Okungbwa O. Assessment of therapeutic efficacy of preparation Distreptase in chronic pelvic pain in women // Ginekologia Praktyczna. – 2004. – V. 10. – P. 17–22.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОПТИМАЛЬНАЯ СХЕМА ТЕРАПИИ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ТЕРАПИИ

ДИСТРЕПТАЗА

стрептокиназа + стрептодорназа

Уникальный дуэт для лечения воспаления,
спаечной болезни, бесплодия!

ДИСМЕНОРМ

авраамово дерево, розмарин, прострел луговой, апис

Негормональный хранитель
женской гармонии!



- ▶ Воспалительные заболевания органов малого таза
- ▶ Оперативные вмешательства

ДЕЙСТВИЕ:

- ✓ фибринолитическое
- ✓ протеолитическое
- ✓ противовоспалительное
- ✓ анальгезирующее
- ✓ противоотечное
- ✓ улучшает микроциркуляцию
- ✓ усиливает действие АБ и др. ЛС

- ▶ НМЦ
- ▶ ПМС

ДЕЙСТВИЕ:

- ✓ пролактингибирующее
- ✓ спазмолитическое
- ✓ противовоспалительное
- ✓ болеутоляющее
- ✓ противоотечное
- ✓ улучшает микроциркуляцию
- ✓ антидепрессивное, тонизирующее

- ⇒ повышает эффективность лечения ВЗ до 95,4%
- ⇒ усиливает действие АБ
- ⇒ сокращает срок терапии на 34%
- ⇒ стабильно восстанавливает менструальный цикл
- ⇒ уменьшает рецидивы
- ⇒ предупреждает развитие спаечной болезни и бесплодия



Прогнозування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням

В.К. Чайка, А.В. Чайка, Ю.П. Богослав, О.М. Носенко, І.В. Коктишев, О.В. Зоркова, В.А. Черноус

Науково-дослідний інститут медичних проблем сім'ї
Донецького Національного медичного університету ім. М. Горького

На основі проведеного комплексного клініко-анамнестичного та лабораторного обстеження пацієнток з ожирінням розроблена система прогнозування порушень репродуктивного здоров'я у жінок із метаболічними розладами, досліджена її ефективність на групі жінок екзаменаційної вибірки.

Діагностична ефективність розробленої методики складає 79,6%, прогностична цінність позитивного прогнозу – 85,6%, прогностична цінність негативного прогнозу – 74,3%. Розроблена система прогнозування і профілактики порушень репродуктивного здоров'я дозволила знизити частоту захворювань репродуктивної системи і запобігти розвитку аменореї, дисфункціональних маткових кровотеч, гіперпластичних процесів ендометрія і безпліддя.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, ожиріння, репродуктивні порушення у жінок, прогнозування.

Особливості здоров'я осіб, що страждають ожирінням, вимагають посиленої уваги до проблем цієї частини населення і всебічного вивчення показників їхнього здоров'я [1–3]. У жінок з ожирінням підвищується ризик порушень репродуктивного здоров'я, зокрема, порушень менструального циклу (ПМЦ), запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) і гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), безпліддя [4, 5]. Підвищення частоти ожиріння у дитячому та підлітковому віці потребує розроблення методик прогнозування та профілактики, які сприяли б збереженню репродуктивного здоров'я.

Метою дослідження було зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням шляхом розроблення методики прогнозування та профілактики порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження на навчальній групі з 500 жінок. На основі отриманих даних розроблена система прогнозування порушень репродуктивного здоров'я у пацієнток з ожирінням і досліджена її ефективність на групі з 150 жінок екзаменаційної вибірки. Було проведено прогнозування порушень репродуктивного здоров'я у 100 пацієнток з ожирінням з використанням розробленої моделі і виділена група високого ризику з 68 пацієнток. Пацієнтки з групи високого ризику розділили на дві підгрупи: 34 жінки отримували профілактичні заходи за розробленою методикою (підгрупа КО1) і 33 (підгрупа КО2) знаходилися під динамічним наглядом протягом 5 років. Проведена порівняльна оцінка показників репродуктивного здоров'я пацієнток, які отримували профілактичні заходи за розробленою методикою і в групі порівняння. Було оцінено ефективність розробленої програми профілактики та лікування порушень репродуктивного здоров'я за допомогою методів математичної статистики.

Методика прогнозування порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням

За допомогою методу бінарної логістичної регресії ми досліджували залежність дихотомічних змінних від неза-

лежних змінних, що мають будь-який вигляд шкали. Як правило, у випадку з дихотомічними змінними йдеться про деяку подію, яка може статися або не статися; бінарна логістична регресія у такому разі розраховує вірогідність настання події залежно від значень незалежних змінних.

Вірогідність настання події розраховується за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

де $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$.

X_1 – значення незалежних змінних, а b_1 – коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії, e – експонента, рівна 2,718.

Якщо p менше 0,5, то можна припустити, що подія не настане; інакше передбачається настання події з деякою вірогідністю $>0,5$.

Якість наближення регресійної моделі оцінювали за допомогою функції подібності. Мірою правдоподібності слугуватиме негативне подвоєне значення логарифма цієї функції – $2 \times \log(-2LL)$.

Проведений розрахунок бінарної логістичної регресії показав, що

$$z = -5,168 + 1,491 \times X_1 + 0,852 \times X_2 + 11,114 \times X_3 - 2,18 \times X_4 + 4,256 \times X_5 + 1,105 \times X_6 - 0,927 \times X_7 \quad (1)$$

($-2LL = 82,29$; χ^2 -квадрат = 62,95, $p < 0,0001$),

де X_1 – тип ожиріння ($X_1 = 1$ – рівномірний, 2 – гіноїдний, 3 – гіпогенітальний, 4 – андройдний, 5 – кушінгоїдний);

X_2 – співвідношення ЛГ/ФСГ;

X_3 – співвідношення ОТ/ОС;

X_4 – рівень прогестерону на 21-й день;

X_5 – індекс НОМА;

X_6 – співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (II);

X_7 – число К, розраховане за формулою 2.

Клініко-гормональний критерій К розраховували за формулою:

$$K = \frac{\text{ДГЕА-сульфат, мкг/мл} \times 100 \times \text{Ч}_1}{\text{Кортизол, нмоль/л}} \quad (2)$$

де ДГЕА-сульфат і кортизол – значення відповідних гормонів, а Ч_1 – гірсутне число, визначене за шкалою Феррімана–Галвея [6, 7].

Діагностичну цінність розробленої методики оцінювали за стандартними показниками:

- прогностична цінність негативного результату: частка пацієнток з негативним результатом тесту, в популяції без цього захворювання;
- прогностична цінність позитивного результату: частка пацієнток з позитивним результатом тесту в популяції з цим захворюванням. Також називається пост-тестова вірогідність захворювання при позитивному результаті тесту;
- діагностична чутливість: частка осіб із захворюванням, які мають позитивний результат діагностичного тесту;

- діагностична специфічність: частка осіб без захворювання, які мають негативний результат тесту;
- діагностична ефективність: середнє арифметичне між чутливістю і специфічністю.

Комплекс профілактичних заходів, розроблених для жінок з високим ризиком порушень репродуктивного здоров'я, проводили диференційовано залежно від типу ожиріння: при екзогенно-конституціональних формах ожиріння призначали дієто- і аромафізіотерапію; при нейроендокринних типах ожиріння додатково застосовували нейротрофічну терапію і імунпрофілактику за розробленою методикою 1 раз на рік; при андройдному ожирінні – бігуаніди (метформін) та аспірин курсами по 3 міс з тримісячними перервами. Комплекс профілактичних заходів проводили протягом 5 років, після чого була проведена оцінка стану репродуктивного здоров'я.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі розробленої прогностичної моделі було проведено прогнозування порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням.

Приведений приклад прогнозування (значення z розраховували за формулою 1):

1. Хвора А., 23 років, страждає гіноїдним ожирінням (2); співвідношення ЛГ/ФСГ=0,72; співвідношення ОТ/ОС=0,67; прогестерон на 21-й день=9,1 нмоль/л; НОМА=2,45; П – 1,1; число К, розраховане за формулою 2: К=2,59;

$z = -5,168 + 1,491 \times 2 + 0,852 \times 0,72 + 11,114 \times 0,67 - 2,18 \times 9,1 + 4,256 \times 2,45 + 1,105 \times 1,1 - 0,927 \times 2,59 = -3,444$

Вірогідність розвитку порушень репродуктивного здоров'я у цієї пацієнтки $P = \frac{1}{1+2,178^{3,444}} = 0,031$, тобто дуже низька. Протягом п'ятирічного періоду спостереження у цієї пацієнтки не виникло порушень репродуктивного здоров'я, настала вагітність, яка закінчилася народженням живої дитини.

2. Хвора В., 18 років, у якої купінгоїдне ожиріння (5); співвідношення ЛГ/ФСГ=2,18; ОТ/ОС=0,85; прогестерон на 21-й день=7,9 нмоль/л; НОМА – 4,3; П – 0,9; число К=14,01.

$z = -5,168 + 1,491 \times 5 + 0,852 \times 2,18 + 11,114 \times 0,85 - 2,18 \times 7,9 + 4,256 \times 4,3 + 1,105 \times 0,9 - 0,927 \times 14,1 = 2,677$

У цьому випадку вірогідність розвитку порушень репродуктивного здоров'я $P = \frac{1}{1+2,178^{2,677}} = 0,936$, тобто висока. У цієї пацієнтки спостерігалася гіперполіменорея, кісти яєчників, в зв'язку з чим дівчина отримувала гормонотерапію.

Відповідно до запропонованої методики було проведено прогнозування порушень репродуктивного здоров'я та профілактика цих порушень у 34 жінок протягом 5 років, після чого була проведена порівняльна оцінка показників репродуктивного здоров'я в цих підгрупах (табл. 1).

Аналіз отриманих даних засвідчив, що у жінок, яким проводили профілактичні заходи, частота ПМЦ була нижча в 6,90 разу, причому ДМК і аменорея не спостерігалися, частота гіперполіменореї знизилася в 7,21 разу, а олігоопсоменореї – в 3,78 разу. У 6,52 разу знижувалася частота розвитку СПКЯ, в 7,21 разу – мастопатії, в 3,43 разу – ПМС, в 6,18 разу – невиношування вагітності, а ГПЕ і безпліддя в цій підгрупі не виявлялися.

На підставі оцінки показників дослідження жінок навчальної і екзаменаційної вибірки була оцінена ефективність розроблених прогностичних моделей (табл. 2).

Згідно з отриманими даними діагностична ефективність в наших спостереженнях складала 79,54–79,69 %. Прогностична цінність позитивного прогнозу складала 85,86–87,62%, прогностична цінність негативного прогнозу – 72,29–75,56 %.

Таким чином, розроблена система прогнозування і профілактики порушень репродуктивного здоров'я дозволила знизити частоту захворювань репродуктивної системи і запобігти розвитку аменореї, ДМК, ГПЕ і безпліддя.

Таблиця 1

Деякі показники репродуктивного здоров'я у обстежених жінок групи КО, $P \pm p, \%$

Порушення репродуктивного здоров'я	Групи			
	КО1, n=34		КО2, n=33	
	n	%	n	%
ДМК	0	-*	4	12,12±1,65
Гіперполіменорея	1	2,94±1,71*	7	21,21±1,57
Аменорея	0	-*	5	15,15±1,62
Оліго-, опсоменорея	3	8,82±1,65*	11	33,33±1,44
Нормальний цикл	30	88,24±0,52**	6	18,18±1,59
СПКЯ	3	8,82±1,65*	19	57,58±1,15
АГС	2	5,88±1,68	4	12,12±1,65
ГПЕ	0	-*	8	24,24±1,53
Мастодинія	3	8,82±1,65	6	18,18±1,59
Мастопатія	1	2,94±1,71*	7	21,21±1,57
Кіста яєчника	1	2,94±1,71	5	15,15±1,62
Лейоміома матки	0	-	1	3,03±1,73
ПМС	3	8,82±1,65*	10	30,30±1,47
Безпліддя	0	-*	7	21,21±1,57
Невиношування вагітності	1	2,94±1,71*	6	18,18±1,59
ЗЗОМТ	4	11,76±1,63	6	18,18±1,59

Примітка: * – відмінності достовірні в порівнянні з підгрупою КО2, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Таблица 2

Деякі показники ефективності прогностичних моделей прогнозування порушень репродуктивного здоров'я, %.

Групи, кількість	Діагностична чутливість, %	Діагностична специфічність, %	Діагностична ефективність, %	Прогностична цінність позитивного прогнозу, %	Прогностична цінність негативного прогнозу, %
Навчальна вибірка, n=500	88,50	70,59	79,54	87,62	72,29
Екзаменаційна вибірка, n=150	88,54	70,83	79,69	85,86	75,56

Прогнозирование и профилактика нарушений репродуктивного здоровья у женщин с ожирением

В.К. Чайка, А.В. Чайка, Ю.П. Богослав, Е.Н. Носенко, И.В. Коктишев, Е.В. Зоркова, В.А. Черноус

На основе проведенного комплексного клинико-анамнестического и лабораторного обследования пациенток с ожирением разработана система прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья женщин с метаболическими расстройствами, исследована ее эффективность на группе женщин экзаменационной выборки. Диагностическая эффективность разработанной методики составляет 79,6%, прогностическая ценность положительного прогноза – 85,6%, прогностическая ценность отрицательного прогноза – 74,3%. Разработанная система прогнозирования и профилактики нарушений репродуктивного здоровья позволила снизить частоту заболеваний репродуктивной системы и предупредить развитие аменореи, дисфункциональных маточных кровотечений, гиперпластических процессов эндометрия и бесплодия.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, ожирение, репродуктивные нарушения у женщин, прогнозирование.

Prognostication and prevention of reproductive health disorders in obese women

V.K. Chayka, A.V. Chayka, Yu.P. Bogoslav, O.M. Nosenko, I.V. Koktishov, O.V. Zorkova, V.A. Chernous

Based on the conducted complex clinical-anamnestic and laboratory observation of obese female patients, a system of prognostication of reproductive health disorders in obese women has been developed; its effectiveness has been tested on the group of patients of examination group. Diagnostic effectiveness of the developed methods is 79,6%, prognostication value of the positive prognosis is 85,6%, while that of

the negative prognosis is 74,3%. The developed system of prognostication and prevention of reproductive health disorders in obese women resulted in decreasing frequency of reproductive system diseases and preventing the development of amenorrhea, abnormal uterine bleedings, hyperplasia of endometrium and infertility.

Key words: reproductive health, obesity, reproductive health disorders in women, prognostication

ЛИТЕРАТУРА

1. Obesity and Unhealthy Life-Years in Adult Finns. An Empirical Approach / L.S. Tommy, R. Aila, C.S. Jacob, et al. // Arch Intern Med. – 2004. – № 164. – P. 1413–1420. Доступ до ресурсу: http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/164/13/1413?ijkey=428548596e1efe5f4e745588aa5efecbea8d01f9&keytype=tf_ipsecs
2. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999–2008 / M.F. Katherine, D.C. Margaret, L.O. Cynthia, et al. // JAMA. – 2010. – № 303 (3). – P. 235–241. – Доступ до ресурсу: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/303/3/235?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Obesity&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>
3. Седлецкий Ю.И. Современные методы лечения ожирения. Рук-во для врачей / Ю.И. Седлецкий. – СПб.: ЭЛБИ – СПб., 2007. – 416 с.
4. Чернуха Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин / Г.Е. Чернуха // Consilium medicum. – 2009. – Т. 3, № 6. – С. 22–24.
5. Кан Н.И. Репродуктивное здоровье женщин при ожирении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / Н.И. Кан – М., 2004. – 50 с.
6. Спосіб діагностики аденогенітального синдрому у жінок з ожирінням. Інформаційний лист / Чайка В.К., Богослав Ю.П., Квашенко В.П., Грищенко Л.З., Мішин В.В. // Київ, 2009. – 4 с.
7. Пат. 270055 Україна МПК (2006) A61B10/00. Спосіб діагностики аденогенітального синдрому в жінок репродуктивного віку / Чайка В.К., Богослав Ю.П. Заявник і патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № u 2007 07017; заявл. 22.06.2007; опубл. 10.10.2007, бюл. № 16.

Патогенетичні аспекти порушень репродуктивного здоров'я при метаболічному синдромі у жінок

Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Касянчук, Н.В. Косей, І.Ю. Ганжій, І.М. Капшук

¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Стаття присвячена необхідності розроблення чіткої системи заходів лікування та профілактики метаболічного синдрому з урахуванням гендерних особливостей. У підлітків і молодих жінок з дієцефальними проявами і різними клінічними формами полікістозу яєчників існує необхідність створення рекомендацій щодо зменшення прогресування морфологічних та ендокринно-метаболічних змін для збереження або відновлення фертильності, а також з метою запобігання розвитку метаболічного синдрому у майбутньому. У пацієнток перименопаузального віку особливе значення має не тільки корекція ліпідного профілю і антигіпертензивна терапія, але й адекватний менеджмент гінекологічної патології у зв'язку із підвищеним ризиком розвитку гормонозалежної онкологічної патології.

Ключові слова: метаболічний синдром, репродуктивні гормони, цитокіни.

Метаболічний синдром (МС) як кластер метаболічних розладів та гіпертензії не є новим захворюванням. Він зустрічався в усіх розвинених культурах у людей вищих шарів суспільства, що страждали від надмірної маси тіла та мали обмежену фізичну активність. Ми можемо зустріти згадки про МС у медичній літературі часів Ренесансу та Бароко.

Ще професор Г.Ф. Ланг у 1922 році відзначав наявність тісного зв'язку між артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням, порушеннями вуглеводного обміну та подагрою [14]. Відомо, що у таких хворих прискорюється розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС) і атеросклероз коронарних судин, що мають тяжкий та, на жаль, несприятливий перебіг.

Науковий пошук професора Ланга було продовжено у 1947 році. J. Vague [23], який описав два типи відкладання жиру – андройдний (чоловічий) та гіноїдний (жіночий) і звернув увагу на те, що андройдне ожиріння частіше, ніж гіноїдне, супроводжується розвитком цукрового діабету (ЦД), ІХС, а також подагрою. Це підкреслило значення топографічного розташування жирової тканини у генезі захворювань, що пов'язані з ожирінням. Наступними роками численні дослідження [4, 16, 17] підтвердили взаємозв'язок надлишку абдомінальної жирової тканини та метаболічних порушень, а також значного підвищення за цих умов ризику розвитку АГ, інсуліннезалежного ЦД і атеросклеротичних захворювань.

У подальшому різноманітні поєднання метаболічних порушень при ожирінні були описані під різними назвами. Р. Avogaro, G. Crepaldi [5] у 1965 році запропонували ввести у лікарську практику термін *поліметаболічний синдром*, J. Samus в 1966 році описав *метаболічний трисиндром* [8], а Н. Mehnert [19] у 1968 році вважав поєднання зазначених чинників *синдромом «надлишку»*. Та незалежно один від одного, усі науковці передбачали існування тісного взаємозв'язку між описаними ними порушеннями і зазначали їхню роль у прискоренні розвитку ІХС та інших атеросклеротичних захворювань.

Однак у якості своєрідної точки відліку сучасних наукових поглядів прийнято 1988 рік, коли G. Reaven [20] висунув гіпотезу, згідно з якою гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози, АГ та атерогенна дисліпідемія є проявами єдиного патологічного стану, котрий учений запропонував назвати *«синдромом Х»*. Він уперше зазначив, що поєднання даних порушень має те саме походження, що й інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія. Також G. Reaven виявив значущість цих змін як «передтечі» серцево-судинних захворювань і перш за все розвитку ІХС.

На відміну від G. Reaven, який не відносив абдомінальне ожиріння до обов'язкових ознак синдрому, J. Kaplan у 1989 році визначив андройдне ожиріння [18] у якості вагомої складової *«смертельного квартету»* поряд з порушенням толерантності до глюкози, АГ та гіпертригліцеридемією. Пізніші роботи G. Reaven та інших дослідників підтвердили існування тісного зв'язку саме абдомінального ожиріння з інсулінорезистентністю та іншими метаболічними і гормональними порушеннями, котрі у більшості випадків є факторами ризику розвитку інсуліннезалежного ЦД та ІХС [16]. Термін *«метаболічний синдром»* – МС було введено у 1991 році M. Hanefeld [15].

Комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень як факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, основою яких є інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, в літературі ще відомий під назвами:

- гормональний МС (P. Bjorntorp, 1991);
- синдром інсулінорезистентності (S. Haffner, 1992);
- смертельний секстет (G. Enzi, 1994);
- метаболічний судинний синдром (M. Hanefeld, 1997).

Наразі найчастіше застосовується термін *«метаболічний синдром – МС»*. У наш час у широких верствах населення спостерігається глобальне поширення цього синдрому як наслідку надмірної маси тіла і гіподинамії [11, 17]. До теперішнього часу остаточно не встановлено етіологію МС. Уперше на VI з'їзді Міжнародної федерації діабетологів К. Janke та співавтори (1967) у своїй доповіді використали поняття «МС» як асоціацію ожиріння, порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемії, а також підвищеного рівня вільних жирних кислот та тригліцеридів.

У подальшому застосовувалось декілька спроб розроблення діагностичних критеріїв МС (табл. 1). А саме, критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO, 1999), критерії Європейської групи з вивчення інсулінорезистентності (EGIR, 1999), критерії Американських клінічних рекомендацій з лікування дорослих (NCER-АТР III, 2001), критерії Американської асоціації клінічних ендокринологів (AACE, 2002), а також Міжнародної федерації діабетологів (IDF, 2005).

У 1999 р. робоча група ВООЗ вперше запропонувала розглянути низку клінічних критеріїв для формалізації визначення МС та згідно з концепцією G. Reaven визначила у якості головного компонента ІР [11]. Поряд із лабораторни-

Діагностичні критерії МС

Критерії	WHO, 1999	EGIR, 1999	NCEP-ATP III, 2001	AACE, 2002	IDF, 2005
Артеріальна гіпертензія	Антигіпертензивна терапія і/або АТ≥140/90	Антигіпертензивна терапія і/або АТ≥140/90	Антигіпертензивна терапія і/або АТ≥130/85	Антигіпертензивна терапія і/або АТ≥130/85	Антигіпертензивна терапія або САТ≥130; ДАТ≥85
Центральне ожиріння	ІМТ > 30 кг/м ²	-	-	-	-
Ожиріння	ОТ/ОС > 0,9 у чоловіків, ОТ/ОС > 0,85 у жінок	ОТ > 94 см у чоловіків, ОТ > 80 см у жінок	ОТ > 102 см у чоловіків, ОТ > 80 см у жінок	ОТ > 102 см у чоловіків, ОТ > 80 см у жінок	Для європейців ОТ > 94 см у чоловіків, ОТ > 80 см у жінок
Порушення вуглеводного обміну	Цукровий діабет II типу; порушення толерантності до глюкози (рівень глюкози через 2 год після навантаження > 140 мг/дл (7,8 ммоль/л); порушення регуляції глюкози (рівень глюкози натще ≥ 110 мг/л (6,1 ммоль/л) і < 126 мг/л (7 ммоль/л) через 2 год після глюкозного навантаження; інсулінорезистентність за даними клемп-тесту (захват глюкози нижче нижнього квартилю розподілу показників)	Гіперінсулінемія (рівень імунореактивного інсуліну натще вище верхнього квартилю розподілу показників для пацієнтів без ЦД II типу); глюкоза натще ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л)ї	Глюкоза натще ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л)	Глюкоза натще ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л); пероральний глюкозотолерантний тест	Глюкоза натще ≥ 5,6 ммоль/л або ЦД II типу
Дисліпідемія	ТГ ≥ 150 мг/дл (1,695 ммоль/л) та/або ХС ЛПВП < 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) у чоловіків, <39 мг/дл (1,0 ммоль/л) у жінок	ТГ ≥ 180 мг/дл (2,0 ммоль/л) та/або ХС ЛПВП < 40 мг/дл (1,036 ммоль/л) та/або постійний прийом гіполіпідемічних препаратів	ТГ ≥ 150 мг/дл (1,695 ммоль/л) ХС ЛПВП <40 мг/дл (1,036 ммоль/л) у чоловіків, < 50 мг/дл (1,295 ммоль/л) у жінок	ТГ 150 ≥ мг/дл (1,695 ммоль/л) ХС ЛПВП <40 мг/дл (1,036 ммоль/л) у чоловіків, < 50 мг/дл (1,295 ммоль/л) у жінок	ТГ ≥ 150 мг/дл (1,695 ммоль/л) та/або ХС ЛПВП <40 мг/дл (1,036 ммоль/л) у чол., < 50 мг/дл (1,295 ммоль/л) у жінок або терапія дисліпідемії
Мікроальбумінурія	Швидкість екскреції альбуміну з сечею ≥ 20 мкг/хв або альбумін/креатинін ≥ 30 мг/г	-	-	-	-
Фактори ризику	-	-	-	Вік старше 40 років, СПКЯ, гестаційний діабет, сидячий спосіб життя, етнічна приналежність, обтяжений сімейний анамнез по ЦД, АГ або ССЗ	-
Вимоги до встановлення діагнозу	Один із 4 варіантів порушень вуглеводного обміну + 2 інші фактори	Інсулінорезистентність + 2 інші фактори	Сполучення 3 факторів	Зі збільшенням кількості факторів збільшується вірогідність розвитку МС	Абдомінальне ожиріння + 2 інші фактори

ми ознаками порушень вуглеводного обміну до складу компонентів МС було включено такі фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань як вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, АГ, атерогенна дисліпідемія, мікроальбумінурія. Згідно з цими критеріями для встановлення діагнозу МС необхідна наявність хоча б одного з варіантів порушень вуглеводного обміну (табл. 1):

- ЦД II типу;
- порушення толерантності до глюкози;
- порушення регуляції глюкози;
- інсулінорезистентність за даними клемп-тесту.

Також повинен бути присутнім один з таких критеріїв: артеріальна гіпертензія; гіпертригліцеридемія; абдомінальне ожиріння; мікроальбумінурія.

Згідно з ВООЗ інсулінорезистентність визначають за даними гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту, однак цей метод є інвазивним та вартісним, що не дозволяє застосовувати його у широкій медичній практиці.

У 1999 році Європейською групою з вивчення інсулінорезистентності (European Group for the Study of Insulin

Resistance (EGIR)) було виключено ЦД та мікроальбумінурию з числа діагностичних критеріїв МС, а вираженість інсулінорезистентності пропонувалося визначати за величиною гіперінсулінемії (визначення рівня імунореактивного інсуліну натще у пацієнтів без ЦД діабету) [7]. Інші критерії суттєво не відрізнялись від рекомендованих раніше ВООЗ (табл. 1):

- гіперінсулінемія, а також два чи більше з наступних:
- гіперглікемія;
- артеріальна гіпертензія;
- дисліпідемія;
- абдомінальне ожиріння.

Однак діагностичний алгоритм EGIR не набув широкого визнання у клініцистів через відсутність чітких ознак критеріїв гіперінсулінемії.

Експерти Національної освітньої програми США (NCEP) з холестерину (АТР ІІІ) [13] також рекомендують проводити визначення МС на критеріях ВООЗ. А саме для встановлення діагнозу МС необхідна наявність трьох і більше критеріїв з п'яти:

- гіперглікемія натще;
- абдомінальне ожиріння;
- гіпертригліцеридемія;
- низький рівень холестерину ЛПВЩ;
- АТ $\geq 130/85$ мм рт.ст.

Основною метою публікації програми NCEP-АТР ІІІ в 2002 році стало не тільки визначення клінічних критеріїв МС, а нова корекція показників ліпідного спектра крові. У рекомендаціях АТР ІІІ до числа критеріїв МС інсулінорезистентність не включалась, можливо, як наслідок відсутності єдиного методологічного підходу до її кількісного визначення. Згідно з NCEP-АТР ІІІ (2002), МС розглядається як симптомокомплекс підвищеного ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Критерії Американської Асоціації Клінічних Ендокринологів (ААСЕ) відрізняються від NCEP тим, що для визначення порушень вуглеводного обміну рекомендується використовувати пероральний глюкозотолерантний тест, а не тільки рівень глікемії натще [14]. Крім того, оцінюються й інші фактори ризику (табл. 1), що, однак, формально більш відповідає не опису діагностичних критеріїв синдрому, а переліку умов для розвитку метаболічних порушень.

У критеріях Міжнародної федерації діабету (2005) встановлені порогові значення окружності талії для кожної етнічної групи [11]. Проте в основі цих критеріїв лежить не порушення вуглеводного обміну, а наявність абдомінального ожиріння (табл. 1):

- абдомінальне ожиріння та два з наступних:
- артеріальна гіпертензія;
- гіперглікемія;
- дисліпідемія.

Поширеність МС у жінок репродуктивного віку за різними критеріями становить від 6% до 35% [1, 3, 6]. Слід зазначити, що у генезі МС можна виділити три рівноцінні компоненти: глюкозо-інсулінова асоціація, дисліпідемія і гіпертензивний компонент [14, 16] можуть негативно впливати як на загальне, так і на репродуктивне здоров'я жінки. Згідно з критеріями ААСЕ (2002) до факторів ризику розвитку МС включено і синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Як відомо, патогенетичними ланками СПКЯ також є гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, що в свою чергу може призводити до тяжкої гіпертонічної хвороби, ожиріння та гірсутизму. У літературі [4, 9, 10] активно обговорюється етіопатогенетична єдність МС та СПКЯ. A.D. Coviello і співавтори [9] також висувують гіпотезу про те, що гіпоталамічний синдром пубертатного віку є просто так званим передзахворюванням синдрому Камю (МС) та СПКЯ.

Про це свідчать також результати проведених нами досліджень, згідно з якими у дівчат-підлітків з гіпоталамічним синдромом достовірно вищий рівень загального і вільного тестостерону та пролактину. За відсутності адекватної терапії це призводить до розвитку СПКЯ та відповідно МС.

Порушення генеративної функції на тлі прогресивного підвищення маси тіла є основними ознаками МС у жінок репродуктивного віку [16, 18, 21]. Однак більшість пацієнток вважають свою надмірну масу тіла наслідком ендокринологічних порушень, а не проявами аліментарного характеру. Це пояснюється тим, що у даного контингенту жінок порушується гіпоталамічна регуляція відчуття насичення [18, 22]. На користь тісного зв'язку між СПКЯ та МС свідчить і те, що у більшості пацієнток сімейний анамнез обтяжений порушеннями менструальної функції, ожирінням, ЦД ІІ типу, а також захворюваннями серцево-судинної системи [18].

За даними З.М. Дубоссарської [2], післяпологовий нейроендокринний синдром також є варіантом МС. Причому такі метаболічні порушення після пологів спостерігалися лише у жінок зі стресорними станами внаслідок ускладнень перебігу вагітності. Нами також доведено, що на тлі стресу підвищується активність гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводить до підвищення рівня АКТГ та глюкокортикоїдів, ФСГ та естрогенів, СТГ, інсуліну [2, 4]. Гіперкортицизм, гіперестрогенія, підвищений рівень АКТГ і СТГ, як відомо, чинять контрінсулярну дію [2, 6, 11]. А, на думку деяких авторів [16, 17], підвищення рівня інсуліну зумовлюється саме дією цих контрінсулярних факторів. В абдомінальній жировій тканині експресовано багато рецепторів до кортизолу й відносно мало – до інсуліну, що на тлі підвищеного рівня кортизолу призводить до андройдного типу ожиріння. Гіпертрофія адипоцитів у свою чергу ще більше впливає на зменшення щільності рецепторів до інсуліну на їхній поверхні, збільшуючи інсулінорезистентність та замикаючи «хибне коло» [12, 21, 22].

В адипоциті виробляються також і біологічно активні речовини, що носять назву адипокіни (лептин і адипонектин). Адипонектин за нормальних умов протидіє формуванню МС, підвищуючи чутливість до інсуліну, знижуючи експресію ендотеліальних молекул адгезії і таким чином запобігаючи розвитку атеросклерозу [12]. Також цей цитокін чинить протизапальну дію. Однак при збільшенні об'єму жирової клітини концентрація адипонектину знижується, що робить свій вагомий внесок у розвиток МС (мал. 1).

У 2002 році M.L.G. Sorgeia та співавтори, а також K. Rahmouni опублікували припущення [18], що у патогенезі МС поряд з інсулінорезистентністю важливе значення має селективна лептинорезистентність. Лептин секритується переважно адипоцитами, а здійснює свій ефект на рівні гіпоталамуса, регулюючи харчову поведінку, активність симпатичної нервової системи та цілу низку нейроендокринних функцій. Лептин також може гальмувати вплив інсуліну на глюконеогенез у печінці, регулюючи активність ферменту фосфоенолпіруваткарбоксикинази [12, 22]. У жировій тканині лептин пригнічує стимульований інсуліном транспорт глюкози, проявляючи свою аутокринну дію [18]. Внаслідок лептинорезистентності апетит тільки посилюється, надмірна маса тіла прогресує, спричинюючи прояви серцево-судинних захворювань та менструальної дисфункції.

Також, за даними низки дослідників [12, 22], медіаторами інсулінорезистентності при ожирінні є такі біологічно активні субстанції як фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інгібітор активатора плазміногену-1 (ІАП-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ангіотензин, що експресуються переважно в адипоцитах вісцеральної жирової тканини (див. мал. 1). Ці речовини знижують активність тирозинкінази інсулінових рецеп-



Мал. 1. Механізм розвитку компонентів МС при ожирінні

[Розроблено на підставі даних S.M. Grundy, 2004, В.П. Сметник, 2007; E. Ainy et al., 2007; M. Yu et al., 2009, і власного досвіду]

торів, зменшують фосфорилювання тирозину – субстрату цих рецепторів та гальмують експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози у м'язовій і жировій тканинах [22]. Зазначені цитокіни також беруть участь у регуляції судинного тону [12]. Як виявлено *in vivo*, ФНО-α, діючи у синергізмі з ІЛ-6, ІАП-1, може стимулювати секрецію лептину [12].

Зважаючи на високу частоту МС і його поширеність серед жіночого населення, а також враховуючи сучасні тенденції до збільшення віку реалізації репродуктивної функції, набувають особливої актуальності дослідження щодо стану репродуктивного здоров'я у жінок з МС. Сучасне бачення впливу МС на жіночу фертильність узагальнено може бути викладено таким чином.

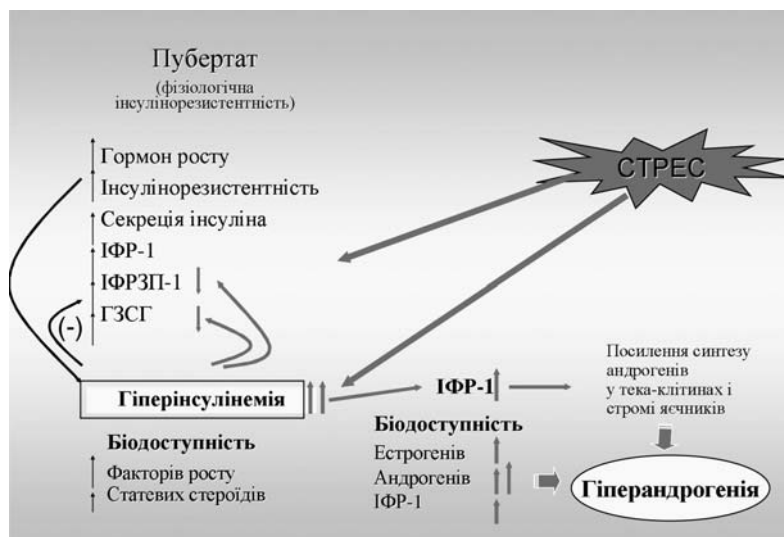
Особливостями порушень репродуктивної системи у жінок з МС є:

1. СПКЯ, що, на думку деяких авторів [10], у жінок з МС формується вторинно як наслідок інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії з наступним каскадом гормональних порушень. Інші вважають, що СПКЯ є перш за все результатом первинного порушення нейромедіаторного кон-

тролю секреції гонадотропіну в центральній нервовій системі [2,3,10]. Згідно з нашими дослідженнями, у розвитку СПКЯ значна роль належить гіперандрогенії у підлітковому віці з відповідними оваріальними порушеннями, що розвиваються на її тлі. При цьому також сукупно діють стресорні чинники та зумовлені надмірною масою тіла метаболічні порушення.

У будь-якому разі, за даними дослідників Т. Apridonidze та співавторів, а також А.D. Coviello та співавторів, пацієнтки із СПКЯ, що розвинувся первинно, частіше страждають на МС, ніж загальна популяція жінок [6, 10]. У разі поєднання СПКЯ та МС суттєво збільшується рівень гіперандрогенії на тлі зниження синтезу глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, а також значно частіше спостерігаються шкірні прояви за типом «негрудного акантозу», ніж при СПКЯ без проявів МС [2].

2. Гіперплазія та рак ендометрія, одним з механізмів розвитку якого є зниження утилізації глюкози з наступними ендокринними порушеннями (гіперінсулінемія → стимуляція інсуліноподібного фактора росту в яєчниках → атрезія фолікулів → гіперандрогенія → гіперестрогенія внаслідок ароматизації андрогенів → гіперплазія ендометрія). Також



Мал. 2. Роль інсулінорезистентності у формуванні стрес-зумовленої яєчникової гіперандрогенії на етапі становлення репродуктивної функції



Мал. 3. Роль ендокринних порушень у розвитку гіперпроліферативних процесів

гіперпроліферативні процеси в ендометрії можуть виникати внаслідок посиленої ароматизації андрогенів у жировій тканині з утворенням естрогену, пригнічення інсуліном продукції глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), та відповідно збільшення кількості активних естрогенів та андрогенів (мал. 2, 3).

3. Дисгормональні захворювання грудних залоз за рахунок порушень вуглеводного обміну (інсулінорезистентність та гіперінсулінемія → підвищення рівнів інсуліноподібних факторів росту → стимуляція відповідних рецепторів у тканинах грудних залоз → посилення процесів клітинної проліферації), гіперестрогенії позагонадного генезу внаслідок ароматизації андрогенів у жировій тканині (мал. 3). Загальновідомо [9], що жінки з МС мають підвищений ризик розвитку раку грудних залоз. Дослідження останніх років свідчать, що посилення інсулінорезистентності супроводжується активацією пероксисомних активованих рецепторів-проліфераторів (peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs)). А також, на жаль, доведений їхній вплив на проліферацію клітин карциноми грудної залози [12].

4. Менопаузальний МС, що розвивається на тлі дефіциту жіночих статевих стероїдів (гіпоестрогенія → активація ліпопротеїналіпази → посилення ліполізу → підвищення концентрації вільних жирних кислот → посилення інсулінорезистентності [2]), відносної гіперандрогенії, гіперкортицизму, зниження рівня гормону росту та лептину, підвищення активності симпатичної нервової системи та проявляється погіршенням проявів порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії, а також абдомінального ожиріння.

Таким чином, МС є надзвичайно важливою проблемою сучасного суспільства, а основним завданням медицини є перш за все запобігання його виникненню. Важливим немедикаментозним профілактичним заходом є зміна способу життя пацієнтів, дотримання дієти та помірне фізичне навантаження [1,14,17]. Для медикаментозної корекції основних патогенетичних ланок МС застосовуються антигіпертензивні, гіполіпідемічні препарати, засоби для зниження інсулінорезистентності та корекції глікемічного профілю, аноретики. Ураховуючи те, що МС у жінок призводить не лише до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань, але і до порушень репродуктивної системи, існує безсумнівна необхідність створення чіткої системи заходів

лікування та профілактики з урахуванням гендерних особливостей. У підлітків і молодих жінок з дієцефальними проявами і різними клінічними формами полікістозу яєчників слід розробити чіткі рекомендації стосовно зменшення прогресування морфологічних та ендокринно-метаболічних змін для збереження або відновлення фертильності та запобігання розвитку МС у майбутньому. У пацієнок перименопаузального віку особливого значення набуває не тільки корекція ліпідного профілю та антигіпертензивна терапія, але і адекватний менеджмент гінекологічної патології у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку гормонзалежної онкологічної патології.

Патогенетические аспекты нарушений репродуктивного здоровья при метаболическом синдроме у женщин

Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Касянчук, Н.В. Косей, И.Ю. Ганжий, И.М. Капшук

Статья посвящена необходимости разработки четкой системы мероприятий лечения и профилактики метаболического синдрома с учетом гендерных особенностей. У подростков и молодых женщин с диэнцефальными проявлениями и разными формами поликистоза яичников существует необходимость создания рекомендаций относительно уменьшения прогрессирования морфологических и эндокринно-метаболических изменений для сохранения или восстановления фертильности, а также с целью предупреждения развития метаболического синдрома в будущем. У пациенток перименопаузального возраста особое значение имеет не только коррекция липидного профиля и антигипертензивная терапия, но и адекватный менеджмент гинекологической патологии в связи с повышенным риском развития гормонзависимой онкологической патологии.

Ключевые слова: метаболический синдром, репродуктивные гормоны, цитокины.

Pathogenetic Aspects of Reproductive Health at Metabolic Syndrome in Women

T.F. Tatarchuk, N.Y. Kasyanchuk, N.V. Kasey, I.Y. Ganzhyj, I.M. Kapshuk

The article justifies the necessity of developing a gender-adjusted system of metabolic syndrome prevention and care. Recommendations are required for slowing down progressing of morphological and endocrine/metabolic changes in order to maintain or recover fertility, as well as to prevent metabolic syndrome development in future in

adolescents and young women with diencephalic manifestations and various clinical forms of polycystic ovaries. In patients of perimenopausal age, not only lipid profile correction and antihypertensive therapy are important, but also appropriate management of gynecological disorders, which is related to higher risk of hormone-dependent neoplasms development.

Key words: *metabolic syndrome, reproductive hormones, cytokines.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *ПМЖ*. – 2001; 9 (2): 56–62.
2. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Метаболический синдром и гинекологические заболевания // *Medix Anti-Aging*. – 2009. – № 2 (8). – С. 42–51.
3. Манухин И.Б., Геворкян М.А. и соавт. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Проблемы репродукции*. – 1999. – № 4. – С. 7–13.
4. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: «МЕДпресс-информ». – 2004. – С. 139–153, 155–158, 274–275, 285–330.
5. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Metabolic aspects of essential obesity *Epatologia*. 1965 May-Jun; 11 (3):226-38.
6. Baillargeon JP, Luorno MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Metab Syndr Relat Disord. 2010 Apr; 8 (2): 127–36.
7. Balkau B., Charles M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab Med* 1999; 16: 4242–443.
8. Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisynndrome *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1966 Jan-Feb; 33 (1): 10–4.
9. Conroy SM, Butler LM, Harvey D, Gold EB, Sternfeld B, Greendale GA, Habel LA Metabolic syndrome and mammographic density: The study of women's health across the nation (SWAN). *Int J Cancer*. 2010 Nov 23.
10. Coviello AD, Sam S, Legro RS, Dunaif A. High prevalence of metabolic syndrome in first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov; 94 (11): 4361–6. Epub 2009 Oct 16.
11. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO Consultation, 1999, Part 1. *WHO/NCD/NCS* 1999; 32–52.
12. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32 Suppl 2: S362–7.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
14. Findings and Recommendations from the American College of Endocrinology Conference on the Insulin Resistance Syndrome. Washington 2002.
15. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rothe G, Schulze J, Dude H, Schwanebeck U, Julius U. Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care*. 1991 Apr; 14 (4): 308–17.
16. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome-a challenge of the new millennium. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Mar;56 Suppl 1: S25–9.
17. Kim S.H., Reaven G.M. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diab Vasc Dis Res* 2004; 1 (2); 68–75.
18. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens*. 2002 Jul; 20 (7): 1245–50.
19. Mehnert H. Diabetic microangiopathy and metabolic controle *Dtsch Med Wochenschr*. 1969 Jan 3; 94 (1): 42–5. German.
20. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
21. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H.: Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023–1033
22. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care*. 2007 May; 30 (5): 1173–8. Epub 2007 Jan 26.
23. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes Res*. 1996 Mar; 4 (2): 201–3.

Репродуктивне здоров'я жінок із генітальним ендометріозом

В.Д. Воробій

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

Результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив генітального ендометріозу (ГЕ) на стан репродуктивного здоров'я жінок. Вирішення цієї наукової проблеми вимагає комплексного і поетапного підходу, починаючи з ефективної діагностики жіночого безпліддя і закінчуючи адекватною профілактикою акушерських і перинатальних ускладнень. Пропонований алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів дозволяє знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ГЕ і може широко використовуватися в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, репродуктивне здоров'я.

Проблема генітального ендометріозу (ГЕ) є однією з найбільш актуальних у сучасній гінекології, що зумовлено тим фактом, що дана патологія посідає третє місце в структурі всіх гінекологічних захворювань після запальних процесів і лейоміомі матки, а в спеціалізованих ендоскопічних клініках виходить на перше місце. Частота ГЕ серед жінок репродуктивного віку складає від 20% до 50% [1–7]. На сучасному етапі відзначається збільшення частоти ГЕ, особливо серед жінок молодого віку, що знижує якість їхнього життя і впливає на їхню репродуктивну функцію [3, 4].

ГЕ є однією з провідних причин жіночого безпліддя, частота якого за даної патології досягає 80% [1, 5, 7]. У сучасній літературі немає єдиної думки про причини безпліддя при ГЕ, особливо при збереженому двофазному менструальному циклі та прохідності маткових труб. Ефективність різних лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів у цей час не перевищує 50% [2, 4].

Незважаючи на значне число наукових публікацій у даному напрямку не можна вважати проблему репродуктивного здоров'я жінок з ГЕ повністю вирішеною, особливо в плані впливу даної патології на стан імунореактивності, ендокринологічні і гемодинамічні зміни, а також на клінічний перебіг гестаційного періоду, акушерські та перинатальні наслідки розродження.

Усе викладене вище свідчить про актуальність обраної наукової проблеми, рішення якої дозволить поліпшити репродуктивне здоров'я жінок групи високого ризику.

Метою наукової роботи було зниження частоти порушень репродуктивної функції і гестаційних ускладнень в жінок з різними формами ГЕ за рахунок вивчення нових аспектів патогенезу, а також розроблення диференційованого підходу до діагностичних та лікувально-профілактичних заходів залежно від типу імунореактивності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 250 хворих з ГЕ – 1-а група (200 – із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) – підгрупа 1.1. і 50 – з внутрішнім ендометріозом (ВЕ) – підгрупа 1.2), що страждають на первинне і вторинне безпліддя.

Контрольну групу 1 складали 50 здорових фертильних жінок.

Також проведено комплексне обстеження 50 вагітних, раніше пролікованих з приводу ГЕ, – 2-а група. У контроль-

ну групу 2 увійшли 50 здорових жінок з нормальним перебігом вагітності, яка закінчилася фізіологічними терміновими пологамі через природні пологові шляхи.

Діагностику ГЕ здійснювали на підставі поєднання загальноклінічних і спеціальних методів дослідження – ультразвукового дослідження, лапароскопії, гістероскопії, гістерографії, верифікували морфологічно.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, ендокринологічні, імунологічні, біохімічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що у хворих із ЗГЕ частота первинного безпліддя значно превалює над вторинним (80,5% і 19,5% відповідно), а у хворих з ВЕ, навпаки, частіше спостерігалось вторинне безпліддя в порівнянні з первинним (82,0% і 18,0% відповідно). Тривалість безпліддя у хворих з ендометріозом не залежить від його локалізації і складає при первинному – $7,8 \pm 0,9$ року, а при вторинному – $3,6 \pm 1,2$ року.

При ЗГЕ гіперреактивний стан імунної системи відзначено у 29,0% пацієнток; компенсований гіпореактивний – у 46,0% і декомпенсований – у 25,0%. При ВЕ це співвідношення склало відповідно 18,0%, 22,0%, 60,0%.

ГЕ перебігає на тлі функціонального дисбалансу в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі зі зміною нормального ритму секреції і вмісті в крові гонадотропних і стероїдних гормонів. Провідна роль належить порушенню гонадотропної активності гіпофіза, що виявляється у відхиленні як базальних рівнів, так і периовуляторних піків лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулоstimулювального гормону (ФСГ), і це, у свою чергу, призводить до порушення синтезу статевих стероїдних гормонів. Гормональні зміни найбільш виражені у хворих з ВЕ порівняно з ЗГЕ.

Стан імунореактивності істотно не впливає на концентрацію ЛГ, ФСГ, естрадіолу і прогестерону в різні фази менструального циклу, є лише тенденція до їх незначного зниження з достовірними відхиленнями від показників контрольної групи:

- у 1-у фазу менструального циклу – вміст ЛГ і ФСГ у пацієнток з ЗГЕ та некомпенсованим гіпореактивним станом і рівень естрадіолу у всіх пацієнток з ВЕ;

- у периовуляторний період – вміст ЛГ у всіх пацієнток з ЗГЕ та ВЕ і рівнем естрадіолу у цих самих жінок, але при компенсованому і некомпенсованому гіпореактивному стані;

- у 2-у фазу менструального циклу – вміст прогестерону у пацієнток з ВЕ.

Аналіз показників клітинного і гуморального імунітету в сироватці крові і перитонеальній рідині у хворих з ГЕ встановив їх залежність від імунореактивності, яка у всіх випадках захворювання порушена. Загальними ознаками змін параметрів клітинного і гуморального імунітету є зниження Т-клітинної ланки, більшою мірою CD3, CD4, CD8, співвідношення CD4/CD8 і активація В-клітинної ланки з підвищенням продукції антитілоутворення в сироватці крові в порівнянні з перитонеальною рідиною. Хворі з гіперреактивними реакціями мають менш виражені відхилення в

клітинному і гуморальному імунітеті як на загальному, так і на локальному рівнях.

У хворих з ГЕ відхилення в продукції ембріотропних антитіл-регуляторів завжди супроводжуються появою ембріотоксичних антитіл до кардіоліпінів, ДНК, хоріонічного гонадотропіну незалежно від групи імунореактивності. Даний феномен дозволяє висловити припущення, що саме ембріотоксичні антитіла впливають на зміни імунореактивності і регулюються різними механізмами, мало зв'язаними між собою. Тривалість захворювання сприяє кількісному накопиченню ембріотоксичних антитіл.

Проведені доплерометричні дослідження в маткових артеріях і в інтраоваріальному кровоотоці в динаміці менструального циклу у хворих з ГЕ засвідчили односпрямованість гемодинамічних порушень як при ЗГЕ, так і при ВЕ: високо-резистентний кровотік з підвищенням індексів периферичного судинного опору; некомпенсована зміна кровотоку в маткових артеріях спостерігається лише при ВЕ III ступеня. Наявність критеріїв декомпенсації кровообігу матки як в 1-й, так і в 2-й фазі менструального циклу, є підставою для вирішення питання про зміну тактики ведення пацієнток.

Клінічний перебіг вагітності у пацієнток з ендометріозом в анамнезі супроводжується в першій її половині високою частотою загрози переривання вагітності (56,0%); раннього токсикозу (44,0%) і загострення хронічної урогенітальної інфекції (44,0%). Після 20 тиж вагітності основним ускладненням у жінок з ендометріозом в анамнезі є плацентарна недостатність (60,0%), у структурі якої переважала компенсована (58,2%) і субкомпенсована форми (35,8%), а також преєклампсія (32,0%) і загроза передчасних пологів (20,0%).

Акушерські і перинатальні результати розродження жінок з ендометріозом в анамнезі характеризуються високою частотою затримки розвитку плода (32,0%); передчасних пологів (20,0%); аномалій пологової діяльності (20,0%), дистресу плода (20,0%) та інтраамніального інфікування (20,0%), що призводить до значного рівня кесаревих розтинів (80,0%), причому в структурі показань переважає наявність допоміжних репродуктивних технологій (60,0%).

Додаткове використання антигомотоксичної терапії на етапі лікування жіночого безпліддя у пацієнток із зовнішнім і внутрішнім генітальним ендометріозом дозволяє в 1,5–2 рази підвищити частоту настання вагітності. На етапі ведення вагітності застосування антигомотоксичної терапії сприяє зменшенню рівня плацентарної недостатності в 1,9 разу; преєклампсії в 2,0 разу; передчасних пологів – в 2,5 разу і дистресу плода – в 2,5 разу.

Для практичної охорони здоров'я ми можемо рекомендувати такі моменти:

1. При розробленні комплексу лікувально-профілактичних заходів у пацієнток із зовнішнім і внутрішнім генітальним ендометріозом з порушенням репродуктивної функції слід враховувати тип імунореактивності, причому з виділенням гіперреактивності, компенсованої і декомпенсованої гіпореактивності.

2. Додатковим компонентом лікувально-профілактичних заходів на всіх етапах ведення пацієнток з ГЕ і жіночим безпліддям є антигомотоксична терапія з індивідуальним підбором препаратів.

3. Наявність ГЕ в анамнезі є істотним чинником ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, для зни-

ження частоти яких треба додаткове використання індивідуально підібраної антигомотоксичної терапії.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив ГЕ на стан репродуктивного здоров'я жінок. Вирішення цієї наукової проблеми вимагає комплексного і поетапного підходу, починаючи з ефективної діагностики жіночого безпліддя і закінчуючи адекватною профілактикою акушерських і перинатальних ускладнень. Пропонований алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів дозволяє знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ГЕ і може широко використовуватися в практичній охороні здоров'я.

Репродуктивное здоровье женщин с генитальным эндометриозом

В.Д. Воробий

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о негативном влиянии генитального эндометриоза (ГЭ) на состояние репродуктивного здоровья женщин. Решение этой научной проблемы требует комплексного и поэтапного подхода, начиная с эффективной диагностики женского бесплодия и заканчивая адекватной профилактикой акушерских и перинатальных осложнений. Предлагаемый алгоритм диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий позволяет снизить частоту нарушений репродуктивного здоровья у женщин с ГЭ и может быть широко использован в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, репродуктивное здоровье.

Reproductive health of women with genital an endometriosis

V.D. Voroby

Results of the spent researches testify to negative influence genital endometriosis on a condition of reproductive health of women. The decision of this scientific problem demands the complex and stage-by-stage approach, since effective diagnostics of female barrenness and finishing adequate preventive maintenance obstetrical and perinatal complications. The offered algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation actions allows to lower frequency of infringements of reproductive health at women with genital endometriosis and can be widely used in practical public health services.

Key words: genital endometriosis, reproductive health.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков – М.: Медицина, 2008. – 317 с.
2. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская. – СПб., 2007. – 25 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / Под. ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 1998. – 161 с.
4. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Целев, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
5. Вдовиченко Ю.П. Некоторые наследственные и гормональные аспекты эндометриоза / Ю.П. Вдовиченко, П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 72–76.
6. Венцьківська І.Б. Вибір тактики лікування при генітальному ендометріозі / І.Б. Венцьківська // Лікар. справа. – 2007. – № 1. – С. 85–86.
7. Вихляева Е. М. Эндометриоз: Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева, Б.И. Железнов. – М.: МИА, 2002. – С. 487–570.

Репродуктивна медицина — один з пріоритетів підготовки лікарів загальної практики — сімейних лікарів

Л.Ф. Матюха, Н.Г. Гойда

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

У статті висвітлено один з компонентів, що входить до компетенції сімейного лікаря — сприяння збереженню репродуктивного здоров'я жінки. Проаналізовано рівень знань сімейних лікарів з питань репродуктивного здоров'я та запропоновані медичні послуги, які цей лікар зобов'язаний надати при веденні фізіологічної вагітності після отримання ним відповідних знань та практичних навичок.

Ключові слова: сімейний лікар, репродуктивне здоров'я, фізіологічна вагітність, компетенції, тематичне вдосконалення.

Питання репродуктивного здоров'я мають надзвичайно важливе значення для всіх країн світу, про що свідчать цілі Саміту тисячоліття. Цей історичний форум відбувся в 2000 році в США, участь в ньому брали 189 країн світу, рівень представництва був самим високим — президенти та прем'єр-міністри країн. На Саміті визначена низка цілей, яких належить досягти кожній країні до 2015 року. Серед них три, що стосуються поліпшення здоров'я дітей та жінок репродуктивного віку. А саме: знизити рівень смертності дітей першого року життя на дві третини; знизити рівень материнської смертності на три чверті; забезпечити повний доступ до отримання послуг з питань репродуктивного здоров'я.

За визначенням провідних науковців, у системі цінностей, яких дотримується будь-яка цивілізована нація, особливе місце посідає здоров'я людей. Сьогодні важко знайти інший феномен, якому б здоров'я поступалось своєю роллю, глибинним внутрішнім значенням і впливом на різні сторони діяльності. Не менш важливе значення як для відтворення населення, так і для збереження життя і здоров'я нового покоління, має стан репродуктивного здоров'я населення.

За визначенням Міжнародної конференції з питань народонаселення та розвитку (Каїр, 1994 р.) репродуктивне здоров'я — це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороб, що відносять до репродуктивної системи, її функцій і процесів. Репродуктивне здоров'я передбачає задоволеність і безпечність сексуального життя, бажання і спроможність до відтворення нових поколінь.

На жаль, стан соматичного і репродуктивного здоров'я населення України на сьогодні є вкрай незадовільним. Природний приріст населення залишається від'ємним і в 2010 році становив (-) 4,4 на 1 тис. населення. Кількість безплідних подружніх пар сягає одного мільйона. Причин такої ситуації досить багато [2].

Найбільш негативним чинником, який впливає на стан репродуктивного здоров'я жінки в будь-якій державі, є показник кількості абортів, який розраховується як на тисячу жінок фертильного віку, так і на 100 пологів. Саме аборти впливають на фертильність жінок, перебіг наступних вагітностей та пологів, стан здоров'я новонароджених і загальною психологічний стан сім'ї. Не дивлячись на те, що частота абортів за період з 1996 по 2010 рік знизилась з 56,1 до 13,9 на 1 тис. жінок дітородного віку, їх рівень залишається одним з найвищих серед Європейських країн [5, 6]. А відсо-

ток абортів першовагітних на 100 абортів становить по Україні — 11,7%, з коливаннями по адміністративним територіям від 6 до 16%.

Разом з тим, аборт є найнебезпечнішим методом регулювання народжуваності, оскільки стає однією з причин материнської смертності, що становить приблизно 23% смертей, яким можна було запобігти.

В Україні питання попередження небажаної вагітності вирішуються далеко не так, як це прийнято в Європейському співтоваристві. Причини мають як медичний, так і соціально-психологічний характер [2, 3].

Збереження репродуктивного здоров'я виходить за рамки суто медичного питання і стає міжсекторальним. Зазначений вузол проблем практично неможливо розв'язати лише діяльністю спеціалізованих служб та «вузьких» спеціалістів, зокрема акушерів-гінекологів, сексопатологів, медичних генетиків, психологів та інших.

Доступ до безпечних і ефективних методів планування сім'ї, а також до відповідних послуг з охорони здоров'я, які б дозволили жінці безпечно перенести вагітність, пологи, народити здорову дитину і таким чином теж зберегти своє репродуктивне здоров'я, значною мірою можуть забезпечити лікарі загальної практики/сімейні лікарі [3].

Згідно з кваліфікаційною характеристикою ці питання входять до компетенції сімейного лікаря.

Професійний розвиток є поняттям набагато ширшим, ніж професійне навчання, і орієнтований насамперед на потреби закладу первинної медико-санітарної допомоги. Такий розвиток триває протягом усього періоду професійної діяльності лікаря, передбачає самовдосконалення фахівця через його участь у навчальному процесі як через цикли тематичного вдосконалення, так і самостійне навчання, навчання на робочому місці, участь у семінарах-тренінгах, які проводять професійні асоціації та інше [1].

У зв'язку з тим, що якість надання медичної допомоги зазначеним вище категоріям пацієнтів залежить від знань та навичок сімейного лікаря, зростає важливість його освіти на межі терапії та акушерства і гінекології в рамках компетенцій для первинного рівня медичної допомоги.

Мета дослідження: аналіз рівня знань та практичних навичок лікарів загальної практики/сімейних лікарів (ЗП/СЛ) щодо питань акушерства і репродуктивного здоров'я, визначення послуг, які може надати вагітній сімейний лікар з урахуванням його кваліфікаційної характеристики.

Використано такі методи дослідження: статистичний, аналітичний і соціологічний.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було проведено соціологічне опитування 411 лікарів загальної практики/сімейних лікарів щодо їх участі у наданні пацієнтам послуг з питань репродуктивного здоров'я та ведення фізіологічної вагітності. З них 283 були лікарями сільської місцевості і 128 — лікарями, що працюють в містах. Стаж роботи на цій посаді після закінчення

циклу спеціалізації коливався від 3 міс до 12 років, в середньому 6,4 року.

Згідно з даними дослідження лише 77,3% сімейних лікарів зазначали, що мають відношення до ведення вагітних, а 55,5% – на те, що надають консультації з репродуктивного здоров'я. 65,4% респондентів відповіли, що отримали недостатньо знань, 69,1% – недостатньо навичок, 23,5% – мають недостатнє оснащення для ведення пацієнтки з фізіологічною вагітністю.

23,1% сімейних лікарів, які працюють в закладах первинної медико-санітарної допомоги в сільській місцевості, відповіли, що допомогу вагітним надає лікар акушер-гінеколог найближчої жіночої консультації, 33,4% – акушерка закладу первинної медико-санітарної допомоги та лікар акушер-гінеколог виїзної бригади, 25,1% вказали, що практично самі надають необхідні послуги вагітним з нормальним перебігом вагітності і 18,4% – акушерка закладу. Сімейні лікарі, які працюють в місті – зазначали, що пацієнтку з нормальним перебігом вагітності веде акушер-гінеколог найближчої жіночої консультації (91,3%).

При аналізі відповідей респондентів щодо рівня володіння ними практичними навичками 37,1% відзначали, що самі вимірюють висоту стояння дна матки; 65,5% – проводять консультування щодо способу життя, під час вагітності, підготовки до пологів, грудного вигодовування; 29,7% – вислуховують серцебиття плода, ведення гравідограми; 2,1% – проводять кардіотокографію; 100,0% – загальний терапевтичний огляд.

Сімейні лікарі визначились, що для впевненого ведення ними фізіологічної вагітності необхідно мати більше знань та навичок з наступних питань: загальне консультування вагітних – 65,9%; визначення терміну вагітності – 43,1%; методи проведення акушерського огляду – 89,9%; оцінки внутрішньоутробного розвитку плода – 98,0%; загрозові симптоми при вагітності – 45,8%; сучасні перинатальні технології (партнерські пологи, вільний вибір позицій під час пологів, контакт шкіри новонародженого зі шкірою матері тощо) – 87,7%.

Такі відповіді свідчать про необхідність посилення підготовки сімейних лікарів з питань ведення фізіологічної вагітності, забезпечення їх таким інструментом, як знання і навички з діагностики та ведення неускладненої вагітності, профілактики, оцінки внутрішньоутробного розвитку плода, діагностики та надання невідкладної допомоги при виникненні ускладнень. Тільки такий перелік знань і вмінь дасть йому можливість здійснювати спостереження за вагітними з неускладненим перебігом гестаційного періоду.

Наш досвід проведення циклів перекваліфікації (спеціалізації) для лікарів-терапевтів і педіатрів на лікарів загальної практики/сімейних лікарів в частині опанування питаннями акушерства та репродуктивної медицини і планування сім'ї свідчить про необхідність урахування при їх підготовці місця роботи курсанта (сільська місцевість, місто) та стажу роботи лікарів.

При визначенні базового рівня знань з питань акушерства та репродуктивного здоров'я у 297 лікарів-терапевтів було встановлено, що з підвищенням стажу роботи лікарів рівень знань з визначених питань зменшується. Так, середній відсоток правильних відповідей на тестові запитання з питань акушерства та репродуктивного здоров'я при стажі роботи до 5 років в середньому склав відповідно 57,93±3,71% та 59,73±4,62% (достовірної різниці між лікарями сільської місцевості і міста не було). При стажі роботи 5–10 років – відповідно 40,61±3,67% та 37,11±2,92% (лікарі сільської місцевості) та 37,13±3,16% і 34,25±2,45% (лікарі міста). При стажі роботи понад 15 років середній відсоток правильних відповідей з акушерського блоку запитань (13) у лікарів з сільської місцевості становив 31,51±3,02%, у лікарів міста

18,92±1,49%, а з блоку питань з репродуктивного здоров'я (17) відповідно 25,11±2,12% та 21,33±1,99%.

Після проведення курсів спеціалізації встановлено, що середній відсоток правильних відповідей на блок запитань з акушерства становив 77,11±6,23%, із запитань репродуктивного здоров'я – 79,43±5,79%. Установлено, що кращі знання із наведених дисциплін мали слухачі зі стажем роботи 10–15 років (середній відсоток становив 79,18±4,23% – акушерський блок і 81,21±5,37 – репродуктивне здоров'я). Крім того, більшість слухачів (89,43%) зазначали недостатню кількість годин, відведених на вивчення фізіологічної вагітності. Крім того, 29,11% опитаних слухачів відзначили відсутність повного комплексу (Наказ МОЗ України від 20.06. 2006 № 404), відповідного для оглядового кабінету оснащення.

Для покращання рівня підготовки сімейних лікарів, в рамках безперервного навчання, нами запропоновано, а в 2010 році мультидисциплінарною робочою групою було розроблено і затверджено навчальний план та програму циклу тематичного вдосконалення «Ведення фізіологічної вагітності», з урахуванням внесених нами пропозицій до наказу МОЗ України від 28.12.2002 № 503 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» в частині ведення фізіологічної вагітності лікарями ЗП/СЛ після проходження ними цього циклу і отримання сертифікату [4].

Дані цикли, розраховані на 78 год, переважно практичних і семінарських занять, проведення їх на базисах жіночих консультацій і амбулаторій сімейної медицини. Вони мають забезпечити засвоєння сімейними лікарями принципів діагностики і ведення вагітних, набуття вмінь виявляти загрозові стани під час вагітності і здійснювати, за необхідності, невідкладну допомогу.

На нашу думку, навчання сімейного лікаря з будь-якої проблеми, зокрема з питань репродуктивного здоров'я і ведення фізіологічної вагітності, повинно враховувати необхідність володіння цим лікарем такими основними компетенціями, як: організація роботи на робочому місці; зосереджена на людині допомога; володіння спеціальними навичками; всебічний, комплексний підхід до пацієнта; орієнтація на громаду; холистичний підхід.

У ракурсі цих компетенцій сімейний лікар бере на себе такі важливі функції, як підготовка родини до вагітності і пологів, що допоможе «вузьким» спеціалістам зосередитись на якісному наданні конкретних медичних послуг, підвищить їх конкурентоспроможність серед колег, а отже сімейний лікар зможе обрати для своєї пацієнтки кращого спеціаліста як для консультування, так і для проведення пологів.

Нами було обґрунтовано і запропоновано медичні послуги, які може отримати від сімейного лікаря вагітна пацієнтка і майбутня дитина. Отже, сімейний лікар повинен володіти такими компетенціями, як медична опіка над вагітною.

У частині профілактичної та інформаційно-просвітницької роботи:

- організація та проведення школи відповідального батьківства; консультування та проведення навчання майбутніх батьків з питань вигодовування, догляду за залишком пупкового канатика та шкірою немовляти, безпеки дитини, характеру сну та випорожнень, нормального фізичного та психічного розвитку дитини, календаря щеплень та ін.;
- розроблення індивідуальних рекомендацій та проведення консультування батьків з питань: порушення харчування і вигодовування; порушення поведінки дитини; стосунків між батьками і дитиною;
- координація вирішення психосоціальних проблем, що виникають у вагітних та в їх сім'ях;
- навчання вагітних раціональному режиму дня, харчування;

- консультування та підготовка вагітних і членів їх сім'ї до появи новонародженої дитини;
- консультування з питань підготовки до пологів;
- консультування вагітної щодо ознак початку пологів;
- індивідуальні і групові консультування з профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом/ВІЛ, планування сім'ї, методів контрацепції, в тому числі післяпологової контрацепції, профілактики вроджених вад розвитку (насамперед, за допомогою фолієвої кислоти), репродуктивних ризиків, ендемічних хвороб, імунпрофілактики.

У частині діагностики вагітності, спостереження та організації маршруту вагітної:

- діагностика та спостереження за вагітними з фізіологічним перебігом вагітності згідно з чинним клінічним протоколом; своєчасне взяття вагітних на облік (до 12 тиж);
- взаємодія з другим рівнем медичної допомоги (своєчасне скерування вагітної до акушера-гінеколога, на ультразвукове дослідження і параклінічне обстеження);
- розроблення індивідуального плану дій вагітної (і дорослих членів родини, що мешкають з нею) при ознаках початку пологової діяльності;
- планове скерування до пологового будинку;
- виявлення та скерування вагітних груп ризику на вищий рівень медичної допомоги: виявлення відхилень від фізіологічного перебігу вагітності; скерування на 2-й рівень медичної допомоги; зворотний зв'язок з 2-м рівнем (обмін інформацією); контроль за виконанням вагітною рекомендацій спеціалістів вищого рівня;
- надання допомоги вагітним при невідкладних станах згідно з клінічними протоколами і настановами; дистанційне консультування зі спеціалістами 2-го і 3-го рівнів і отримання від них вичерпної інформації щодо клінічної ситуації; організація транспортування на вищий рівень (за потреби), ретельне документування наданої допомоги; негайне скерування до спеціаліста при прогностично важких ускладненнях вагітності;
- динамічне спостереження за породіллями: отримання від фахівців 2-го і 3-го рівнів вичерпної інформації щодо стану породіллі і новонародженого; виконання призначень фахівців 2-го і 3-го рівнів та контроль за дотриманням їх рекомендацій породіллями; організація патронажу згідно з чинними клінічними протоколами та настановами; консультування з питань гігієни післяпологового періоду та з питань підтримки грудного вигодовування;
- профілактика, рання діагностика при післяпологових ускладненнях (психоз, лактостаз, тріщини сосків, затримка інволюції матки) та скерування породілей на вищий рівень (відповідно до стандарту); організація психосоціальної підтримки інших членів сім'ї.

У частині практичних і комунікативних навиків:

- оцінка стану вагітної, показників життєво важливих функцій, визначення ступеня невідкладності випадку;
- огляд у дзеркалах, здійснення бімануального гінекологічного обстеження, забір матеріалу для цитологічного та бактеріологічного дослідження, пальцеве дослідження матки через пряму кишку;
- огляд і пальпаторне обстеження грудної залози, проведення і оцінка експрес-методу на вагітність, вимірювання висоти стояння дна матки, обвіду живота, строку вагітності і терміну пологів за датами останньої менструації та першого руху плода;
- визначення положення плода, оцінка стану плода (аускультація серцебиття, ведення графідограми);

- визначення ступеня зрілості шийки матки, визначення ступеня ризику у вагітних, оцінка параклінічних методів досліджень вагітної. Комунікативні навики (у тому числі проведення консультувань, бесід, лекцій, тренінгів).

ВИСНОВКИ

1. Аналіз статистичних даних свідчить про низький рівень репродуктивного здоров'я населення України.
2. Розвиток акушерсько-гінекологічної допомоги мало впливає на формування репродуктивного здоров'я у жінок.
3. Реформування системи охорони здоров'я з пріоритетним розвитком первинної медико-санітарної допомоги на закладах сімейної медицини передбачає залучення лікарів загальної практики/сімейної медицини до питань профілактики порушень репродуктивного здоров'я та надання медичних послуг вагітним та породіллям.
4. За даними соціологічного дослідження встановлена недостатня компетентність сімейних лікарів для виконання вимог кваліфікаційної характеристики в частині акушерсько-гінекологічної допомоги.
5. На часі є перегляд планів та програм підготовки сімейних лікарів, особливо з питань репродуктивної медицини.

Репродуктивна медицина – один из приоритетов подготовки врачей общей практики – семейных врачей Л.Ф. Матюха, Н.Г. Гойда

В статье освещены вопросы, которые составляют часть компетенций семейного врача – содействие сохранению репродуктивного здоровья женщин. Проанализирован уровень знаний семейных врачей по вопросам репродуктивного здоровья и предложен перечень медицинских услуг, которые семейный врач обязан предоставить при ведении физиологической беременности после получения соответствующих знаний и практических навыков.

Ключевые слова: семейный врач, репродуктивное здоровье, физиологическая беременность, компетенции, тематическое усовершенствование.

Reproductive Medicine is One of the Priorities of General Practitioners Training L.F. Matyukha, N.G. Goida

The article covers a component of family physiologist competition, which is assistance to preservation of women reproductive health. The family physiologists' knowledge level of reproductive health issues have been analyzed and medical aids which should be committed when the physiological pregnancy after specific knowledge and practical skills acquisition have been suggested.

Key words: family physiologist, reproductive health, physiological pregnancy, competitions, subject improvement.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гойда Н.Г. Актуальність питань акушерства і гінекології і перинеології для сімейного лікаря / Н.Г. Гойда, Л.Ф. Матюха // Україна. Здоров'я нації. – 2007. – № 3–4. – С. 127–131.
2. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / за ред. Н.Г. Гойди – К.: Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.
3. Лесовська С.Г. Наукове обґрунтування надання первинної акушерсько-гінекологічної допомоги в системі загальної практики-сімейної медицини. Автореф. ... канд. мед. наук. – К., 2007. – 20 с.
4. Навчальний план та уніфікована програма тематичного удосконалення циклу «Ведення фізіологічної вагітності» для лікарів зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина». Тривалість – 2 тиж (78 год). Затверджена МОЗ України, 2010. – 8 с.
5. Подольський В.В., Вовк І.Б., Корнацька А.Г. Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я жінки в Україні // Здоров'я жінки. – № 4 (50). – 2010. – С. 121–126.
6. Частота абортів у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України. Аналітично-статистичний довідник // Медико-статистичний центр МОЗ України. – 2010.

Імунологічні зміни у жінок, інфікованих папіломавірусом людини

В.В. Подольський, А.В. Дербак, В.П. Чернишов

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

Проведене дослідження свідчить про те, що комплексне поетапне етіотропне лікування з обов'язковим включенням імунних і протівірусних препаратів є високоєфективною терапією патології шийки матки, інфікованої вірусом папіломи людини. Поряд із комплексною поетапною терапією доцільно проводити в деяких випадках за індивідуальними показаннями – діатермоконізацію шийки матки.

Ключові слова: папіломавірус людини, інфекція, шийка матки, лікування.

Останнім часом в Україні погіршилось репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку.

Результати медико-біологічних та соціально-демографічних досліджень, проведення яких в останні роки набуло значної активності, свідчать, що народження здорових дітей залежить від стану здоров'я жінки, а воно більшою мірою визначається її репродуктивним станом [1, 2].

Серед факторів, що впливають на репродуктивне здоров'я жіночого населення, важливими є хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів [1].

Саме ця група захворювань спричинює розвиток різноманітних вторинних захворювань та станів, які і призводять до якісних змін репродуктивної функції. Найбільш частим серед них є безпліддя та найбільш серйозним залишається розвиток диспластичних процесів шийки матки (ШМ) з подальшим виникненням раку у жінок репродуктивного віку. Особливо, це стосується тих жінок, які ще не реалізували свою репродуктивну функцію.

На сьогодні сфокусована увага на вірусі папіломи людини і можливості скринінгу на окремі типи папіломавірусу людини (ПВЛ) паралельно із цитологічним скринінгом з метою ідентифікації жінок з ризиком розвитку високого ступеня цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та інвазивної карциноми.

У роботах багатьох зарубіжних та вітчизняних дослідженнях виявлено, що вірус папіломи людини як мезозбудник практично не зустрічається. Найчастіше папіломавірусну інфекцію (ПВІ) ШМ виявляють у 8,9% випадків на фоні поєданого вагінального дисбіозу (бактеріальний вагіноз + рецидивний вульвовагінальний кандидоз) [3].

Генітальна папіломавірусна інфекція (ГПВІ) часто спостерігається у молодих сексуально активних індивідуумів, більшість з яких не відчувають її як захворювання і вона не має клінічних проявів. Однак у більшості випадків з доброякісними ураженнями спостерігається підвищення клітинно-опосередкованої імунної відповіді та регрес новоутворень. Особливістю імунної відповіді при ПВІ ШМ є відсутність вірусемії, що спостерігається в разі інфікування іншими типами вірусної інфекції. Тому виявлення імунологічної реакції можливе лише в тканинах, в які інтегрувався вірус папіломи людини (ВПЛ). Регресія аногенітальних гострокінцевих кондилом гістологічно супроводжується CD4+T-клітинним Th1 типом імунної відповіді. Довготривала ГПВІ асоціюється з недостатністю вродженого імунітету, що відображається у відсутності запалення при реплікації вірусу, супресії секреції інтерферону та затримці активації адаптивного імунітету [4].

Протягом останніх років в Україні спостерігається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо захворювань, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Особливе місце серед ЗПСШ посідає ГПВІ, яка спричинюється ВПЛ і є однією з найбільш поширених у світі [5]. Це зумовлює низку проблем, серед яких особливо небезпечною є руйнування бар'єрної функції ШМ, що призводить до прогресування інфекції (переважно у жінок фертильного віку, у тому числі у вагітних), від збільшення акушерських та перинатальних ускладнень до зростання частоти злоякісної патології ШМ [6].

Це зумовлено високою контагіозністю і тенденцією до росту цього захворювання. Число людей, інфікованих ВПЛ, за останнє десятиліття у світі зросло більше ніж у 10 разів (Jacobson D.L. et al., 2000). На сьогодні отримані переконливі докази того, що ВПЛ є однією з основних причин декількох типів злоякісних трансформацій, що включають рак статевих органів, у тому числі рак ШМ (РШМ) [7]. За даними ВООЗ в економічно розвинутих країнах за останні 10 років відзначено зростання дисплазій та помолодшання РШМ, у тому числі у вагітних, захворюваність серед молодих жінок зросло вдвічі. У світі щорічно реєструють близько 500 тис. випадків РШМ, кожний другий закінчується смертю пацієнтки протягом першого року після встановлення діагнозу [5, 8].

Таким чином, профілактика, своєчасна діагностика і раціональне лікування ПВІ сприятимуть значному зниженню захворюваності не тільки на ПВІ, але й на РШМ.

Велику роль у протистоянні організму проти неоплазії та РШМ приділяють імунній системі. Саме при зниженій відповіді різних ланок імунітету ВПЛ має більше можливостей для тривалого персистування та інтеграції в уражені клітини. Рівень цитокінів у сироватці крові відображає імунну відповідь, в тому числі за участі Т-клітинної ланки імунітету. При інфікуванні вірусом відзначають дисрегуляторні порушення функції імунної системи та вторинну дисфункцію клітинної ланки імунітету, яка полягає у зниженні концентрації в цервікальному слизі імуноглобулінів А та G (IgA, IgG) і появі імуноглобуліну М (IgM), характерного як для гострого вірусного інфікування, так і для реактивації ПВЛ. Також це стосується збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і зниження кількості Т-лімфоцитів. Відзначено прямопропорційний зв'язок між кількістю ЦІК і імуноглобулінів та типом асоціацій інфекційних збудників [9, 10].

Глибина імунологічних порушень визначається не стільки тяжкістю, скільки площею ураження ШМ, а саме у пацієнток з поширеними ураженнями спостерігається і більш висока частота вагінальних дисбіозів [9].

Доведено, що персистенція або очищення від ВПЛ залежить саме від імунної відповіді організму-хазяїна як важливого кофактора в розвитку РШМ. Імунна відповідь тканин ШМ достатньо рефрактерна до інфекцій у статевих шляхах жінки, оскільки існує необхідність у зниженні імунної відповіді на чужорідну сперму. Але в доступній літературі не знайдено робіт, присвячених вивченню стану імунітету у жінок в пізній післяпологовий період, інфікованих ПВЛ [11].

Мета дослідження: вивчити особливості імунологічних змін в сироватці крові жінок, інфікованих ПВЛ у післяпологовий період, та оцінити можливості лікування в сучасних умовах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінювання поставленого завдання було проведено обстеження 43 жінок репродуктивного віку у післяпологовий період, інфікованих ПВЛ. Для імунологічного аналізу використовували сироватку, отриману із венозної крові. Пацієнтки були розподілені на дві групи: 1-а група – 12 пацієнток, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ, а саме 6, 11, 42, 43, 44-го типами; 2-а група – 31 пацієнтка, у яких методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) виявили високоонкогенний ПВЛ типів 16, 18, 31, 33; 3-ю групу склали 10 здорових жінок. Крім того, обстежені 43 пацієнтки були розподілені залежно від лікування. Усі ці жінки отримали протівірусне лікування та відповідно до виявлення низько- або високоонкогенних типів ПВЛ були розподілені на першу А групу, яка відповідала 1-й групі жінок до лікування, та другу А групу, яка відповідала 2-й групі жінок до лікування. Кількісний склад жінок до та після проведеного лікування був однаковий. У першій А групі протизапальне лікування отримали всі 12 жінок, а протівірусне отримали дві жінки, оскільки у них були клінічні прояви ПВІ у вигляді плоскої кондиломи ШМ. У другій А групі всі жінки отримали комплексне протизапальне та протівірусне лікування.

При виявленні патології ШМ обстеження даної групи жінок проводили згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004.

Нами проводився збір анамнестичних даних, огляд ШМ у дзеркалах, цитологічне дослідження, кольпоскопічне дослідження та цілеспрямоване взяття біопсійного матеріалу для морфологічного дослідження.

Серед додаткових методів обстеження обов'язково включали вірусологічне, бактеріоскопічне, бактеріологічне та за необхідності – гормональне дослідження і сонографію органів малого тазу.

Збір матеріалу для цитологічного скринінгу проводили з поверхні вагінальної частини ШМ лише щіточкою цервікобраш, із каналу ШМ – прямою щіточкою, зігнутою під кутом 90°. Мазок наносили на скельце штриховим рухом. Мазок фіксувався сумішшю Нікіфорова (спирт з ефіром порівну) протягом 30 хв. Термін відправки мазка у лабораторію – протягом 10 діб.

Кольпоскопію проводили із оптичним збільшенням $\times 8$, $\times 12$, $\times 20$, спочатку – просту: визначали характер виділень, потім – розширену: з 5% розчином оцтової кислоти та з розчином Люголя.

При виявленні кольпоскопічних змін на ШМ проводили приціпну біопсію. Матеріал забирали цілеспрямовано під контролем кольпоскопічного дослідження у зоні вираженої патології гострим конхотомом або скальпелем. Біоптат фіксували 10% розчином формаліну та відправляли на гістологічне дослідження протягом кількох днів.

При проведенні кольпоскопічного дослідження використовували кольпоскопічну термінологію прийняту на VII Всесвітньому конгресі по патології ШМ і кольпоскопії (Рим, 1990).

Гістологічному дослідженню підлягав матеріал біопсій із вогнища ураження екто-, ендocerвіксу та ділянки перехідної зони. Біопсію ШМ проводили під контролем кольпоскопу. Для оцінки характеру патологічних процесів ШМ використовували Міжнародну гістологічну класифікацію пухлин жіночого статевого тракту (ВООЗ, 1975).

Бактеріоскопію здійснювали за мазками виділень, пофарбованих за Грамом, а також за методикою Романовського-Гімзи, із трьох досліджуваних ділянок (сечовивідний канал, канал шийки матки і піхва). Визначали наявність патогенної (трихомонад, дріжджових грибів, гарднерел, коків) та нормальної мікрофлори (палички Додерлейна).

Бактеріологічні посіви виділень зі статевих шляхів проводили на кров'яному агарі, ґрунті Етта, цукровому бульйоні

для виявлення *St. aureus*, *St. epidermal*, *Str. agalact*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterococcus* та гриби роду *Candida*.

Для тестування в діагностичному матеріалі (цервікальному слизу) міко- і уреоплазм, хламідій, ПВЛ використовували ПЛР (ДНК-діагностику).

Для імунологічного обстеження використовували сироватку, отриману з венозної крові досліджуваної групи жінок. Концентрацію цитокінів: фактора некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкіну 6 (IL-6), розчинного рецептору інтерлейкіну 2 (pIL-2R), інтерлейкіну 4 (IL-4), інтерлейкіну 10 (IL-10), в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних наборів фірми Biosource, Бельгія. Вміст ЦІК в сироватках визначали за методом, описаним В.І. Петровим та співавторами (1983). Сироватки осаджували 2% розчином поліетиленгліколя (м.в.6000), відмивали двічі 1% розчином поліетиленгліколя, після другого відмивання до осаду додавали 0,2 мл фізіологічного розчину, ретельно перемішували і в кожній пробі визначали рівні IgG-зв'язаних імунних комплексів методом радіальної імунодифузії [12]. Концентрацію лізоциму в сироватках визначали за методикою Н.С. Мотавкіної (1979) з використанням сухого порошка одностійкої культури *Micrococcus lysodeitiscus*.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням t-критерія Стьюдента.

З метою протівірусної дії та корекції виявлених імунологічних змін у жінок з ПВІ використовували препарат Алокін-Альфа, виробництва м. Санкт-Петербург (Російська Федерація). Алокін-Альфа має широкий спектр протівірусної активності та імунокоригуючої дії, яка стосується не тільки вірусних, але і бактеріальних (особливо внутрішньоклітинних) збудників. Цей факт є дуже важливим, оскільки ВПЛ-інфекція супроводжується високою частотою змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій.

Препарат Алокін-Альфа призначали в пізній післяпологовий період за умов, що у жінки з ПВІ та змінами в імунній системі була припинена лактація, тобто препарат не міг надходити від матері до дитини.

На курс лікування призначали 6 ін'єкцій препарату Алокін-Альфа по 1,0 мг, які розчиняли в 1 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводили підшкірно один раз на добу через добу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених нами жінок найбільш частими скаргами були наявність рясних виділень 33,3% у 1-й групі та 51,6% у 2-й групі; свербіж і печіння у 3 (25%) 1-ї групи та у 22 (70,9%) жінок 2-ї групи (табл. 1).

У всіх жінок 1-ї та 2-ї групи було проведено цитологічне дослідження, під час якого у жінок 1-ї групи були виявлені такі зміни: без'ядерні поверхневі клітини з гіперкератозом –

Таблиця 1

Скарги, що найбільш часто виявляють жінки з ПВІ 1-ї групи та 2-ї груп, абс. число (%)

Скарги	Частота скарг у жінок з ПВІ, n (%)	
	1-а група	2-а група
Відсутність скарг	6 (50,0)	7 (22,5)
Психологічний дискомфорт	1 (8,3)	4 (12,9)
Рясні виділення	4 (33,3)	16 (51,6)
Свербіж та печіння	3 (25,0)	22 (70,9)
Дизуричні явища	1 (8,3)	3 (9,67)

у 2 (16,6%) жінок, епітелій всіх шарів з дистрофічними змінами, лейкоцитами – у 2 (16,6%) обстежених, у інших 8 (66,6%) цитологічна картина була без особливостей. При обстеженні жінок 2-ї групи, інфікованих ПВЛ високоонкогенного типу, при цитологічному обстеженні була виявлена наявність епітелію всіх шарів з дистрофічними змінами, лейкоцитами, що спостерігалось в 5 (16,1%) випадках; групи багатшарового сквамозного епітелію з дискаріозом (Cin I–III) – у 6 (19,35%) випадках; сквамозний епітелій поверхневого шару з койлоцитарною атипією був наявний у 20 (64,5%) випадках.

При кольпоскопічному обстеженні пацієнток 1-ї групи, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ, була виявлена наявність ектопії циліндричного епітелію у 4 (33,3%) пацієнток, очтово-білий епітелій плоский поза зоною трансформації у 2 (16,6%) пацієнток та у 6 (50%) спостерігався оригінальний сквамозний епітелій. При кольпоскопічному обстеженні жінок 2-ї групи, інфікованих ПВЛ високоонкогенного типу, були виявлені такі зміни на ШМ: поліпозна ектопія циліндричного епітелію в 7 (22,5%) випадках; наявність очтово-білого епітелію плоского та мікропапілярного на зоні трансформації – у 10 (32,2%) випадках; наявність очтово-білого епітелію поза зоною трансформації – у 12 (38,7%) випадках та susp. Ca colli uteri – у 2 (6,45%) жінок.

У зв'язку з підозрою на кольпоскопічною картиною у жінок 1-ї групи, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ, гістологічне обстеження було проведено у 2 (16,6%) жінок. У 1 (8,3%) було виявлено наявність папіломатозу та акантозу, а в другій (8,3%) був наявний папіломатоз та відзначалися ділянки лейкоплакії ШМ, що підтверджує зв'язок гормональних порушень з розвитком диспластичних процесів ШМ на фоні ПВІ. Гістологічне обстеження пацієнток 2-ї групи було проведено у 24 випадках. У таких пацієнток, у зв'язку з наявністю атипичних ділянок при кольпоскопічному обстеженні була проведена лікувально-діагностична ексцизія ШМ з подальшим гістологічним дослідженням. При гістологічному дослідженні була виявлена виражена проліферація сполучнотканинних сосочків, проліферація сквамозного епітелію з гіперкератозом у 8 (33,3%) випадках; вогнища дисплазованого багатшарового сквамозного епітелію у вигляді «стовпчиків», які заглиблюються у сполучну тканину легкого ступеня у 5 (20,8%) випадках; проліферація залозистого диспластичного епітелію по залах в 2 (8,3%) випадках; папіломатоз та акантоз – у 9 (37,5%) випадках.

При бактеріоскопічному дослідженні жінок 1-ї групи були виявлені лейкоцити в помірній кількості та кокова флора у 6 (50,0%) пацієнток. У інших 6 (50,0%) не було виявлено видів.

При бактеріоскопічному дослідженні жінок 2-ї групи була відзначена наявність великої кількості лейкоцитів у 15 (48,3%) та коко- і стрептобацилярної флори у 20 (64,5%).

При проведенні бактеріологічних посівів у жінок 1-ї групи, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ було виявлено, що ПВІ ШМ як моноінфекція зустрічається в 1 (1,0%) випадку, а інші 11 (99,0%) мали супутню патогенну флору. Серед збудників переважала *Candida albicans*, що була виявлена у 8 (72,7%) випадках з 11 обстежених жінок; гемолітичний стафілокок, що був виявлений у 5 (45,4%) випадках з 11, та стрептокок, який був виявлений у 4 (36,6%) випадках.

Проведені бактеріологічні посіви у жінок 2-ї групи, інфікованих ПВЛ високоонкогенного ризику, свідчать, що ізолюваного інфікування ВПЛ серед обстежених нами жінок 2-ї групи не виявлялося в жодному випадку. Це свідчить про високе мікробно-вірусне обсіменіння статевих органів жінок, яке є доказом того, що ПВІ високоонкогенних типів частіше спостерігається у жінок з частими запальними

захворюваннями органів малого таза. Отримані результати свідчать, що у жінок цієї групи спостерігалась наявність в мікробіоценозі дріжджів – 18 (58,06%), гемолітичний стафілокок – у 17 (54,4%) випадках, стрептокок – 12 (38,7%) та гарднерели – в 9 (29,0%) випадках. Як відомо з багатьох вітчизняних та зарубіжних джерел саме наявність гарднерели та дріжджів у мікробіоценозі, які є патогенною флорою, є показником зниженого місцевого імунітету, що і необхідно для персистування та інтеграції в ушкоджені клітини ПВІ.

Як зазначено вище, лікування ПВІ проводили препаратом Алокін-Альфа, діючою речовиною якого є цитокіноподібний пептид алоферон, що володіє вираженою антивірусною, імунокоригуючою і протиухлинною активністю.

Наш вибір зупинився саме на цьому препараті через те, що було проведено багато досліджень противірусної дії, інтерференової активності та безпечності цього препарату і в Україні, і в Російській Федерації [12–14]. Мішенню Алокіну-Альфа в організмі є основні системи антивірусного захисту, які відіграють головну роль у стримуванні вірусної агресії: натуральні (природні) клітини-кілери (НК-клітини), система інтерферону і цитотоксичні лімфоцити.

Препарат підвищує функціональну активність НК-клітин (натуральних клітин-кілерів), нормалізує кількість цих клітин, стимулює розпізнавання та лізис дефектних клітин цитотоксичними лімфоцитами, нормалізує показники сироваткового та виробляемого ІНФ, ІНФ-інгібувальної активності сироватки крові та індукуює протизапальний цитокін IL-10.

До переваг Алокіну-Альфа можна віднести те, що препарат сприяє підвищенню функціональної активності НК-клітин вже в перші години після ін'єкції і активність цих клітин зберігається протягом 6 міс. після закінчення курсу лікування. Також Алокін-Альфа сприяє підвищенню рівня протизапальних цитокінів локально у вогнищі інфекції. За відсутності чужорідних антигенів і патологічно змінених клітин стимульовані лейкоцити зберігають нормальний рівень активності, що дозволяє локалізувати дію препарату у вогнищі розмноження вірусу і уникнути «непотрібної» надлишкової реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції. Алокін-Альфа має різнобічний імуноспрямований ефект: селективно стимулює активність НК-клітин; нормалізує статус інтерферонів; покращує розпізнавання чужорідних антигенів і дозволяє пригнічувати вогнища реплікації вірусу; нормалізує показники клітинного та гуморального імунітету. Усі ці механізми дозволяють відновити і підтримати на стабільно високому рівні найбільш важливі ланки противірусного і антибактеріального захисту організму, допомогти елімінації інфекції і уникнути її рецидивування.

Слід зазначити, що у 2-ї групи ступінь обсіменіння статевих органів був більш значним, ніж у жінок 1-ї групи. Найбільш часто у жінок 2-ї групи визначали асоціації мікроорганізмів – стафілокок–дріжджі–гарднерели (20,0%), кишкова паличка–хламідії–дріжджі (16,0%), стафілокок–кишкова паличка–дріжджі (15,0%).

Після проведеного лікування спостерігається значне покращання показників мікробіоценозу у всіх обстежених жінок. Так, у жінок, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ, після проведеного лікування представники патогенної флори, які сприяють запальним захворюванням, не визначалися, окрім *Candida albicans*, що виявлялася у 1 (9,09%) випадку. У жінок, інфікованих високоонкогенним ПВЛ, після проведеного лікування також відзначалося покращання показників мікробіоценозу, але в поодиноких випадках виявлялися гемолітичний стафілокок, золотистий стафілокок, хламідії та дріжджі. Це можна пояснити стійкістю збудника до проведеного лікування у зв'язку із неоднократним ліку-

Таблиця 2

Показники мікробіоценозу у жінок, інфікованих ПВЛ низько- та високоонкогенного типу, в динаміці лікування, абс. число (%)

Мікроорганізми	Група жінок, інфікованих папіломавірусом людини											
	Низькоонкогенні типи						Високоонкогенні типи					
	До лікування			Після лікування			До лікування			Після лікування		
	Вагіна	Канал ШМ	Сечів-ник	Вагіна	Канал ШМ	Сечів-ник	Вагіна	Канал ШМ	Сечів-ник	Вагіна	Канал ШМ	Сечів-ник
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Стафілокок золотистий	3 (27,2)	3 (27,2)	-	-	-	-	10 (32,2)	10 (32,2)	3 (9,67)	1 (3,22)	-	-
Стафілокок гемолітичний	5 (45,4)	5 (45,4)	1 (9,09)	-	-	-	17 (54,8)	16 (51,6)	5 (16,1)	1 (3,22)	-	-
Стафілокок епідермальний	2 (18,1)	2 (18,1)	1 (9,09)	-	-	-	7 (22,5)	7 (22,5)	-	-	-	-
Стрептокок	4 (36,6)	4 (36,6)	-	-	-	-	12 (38,7)	12 (38,7)	2 (6,45)	-	-	-
Кишкова паличка	3 (27,2)	2 (18,1)	-	-	-	-	9 (29,03)	8 (25,8)	-	-	-	-
Фузіформні бактерії	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Коринебактерії	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Трихомонади	2 (18,1)	2 (18,1)	-	-	-	-	7 (22,5)	7 (22,5)	1 (3,22)	-	-	-
Хламідії	2 (18,1)	2 (18,1)	-	-	-	-	-	4 (19,3)	-	-	1 (3,22)	-
Уреаплазма	-	2 (18,1)	-	-	-	-	-	4 (19,3)	-	-	-	-
Гарднерели	3 (27,2)	3 (27,2)	-	-	-	-	9 (29,0)	9 (29,0)	-	-	-	-
Дріжджі	8 (72,7)	8 (72,7)	1 (9,09)	1 (9,09)	1 (9,09)	-	18 (58,06)	18 (58,06)	-	1 (3,22)	1 (3,22)	-

Таблиця 3

Показники цитокінів, лізоциму та імунних комплексів у жінок, інфікованих ПВЛ, до проведеного лікування

Групи жінок	ФНП, пг/мл	IL-6, пг/мл	pIL-2P, нг/мл	IL-4, пг/мл	IL-10, пг/мл	ЦІК, г/л	Лізоцим, г/л
1-а (n=12)	24,5±6,7	21,6±5,5	0,8±0,09	36,9±8,0	8,3±2,0	0,036±0,002	0,015±0,002
2-а (n=31)	19,9±3,0	15,8±4,7	2,2±0,06	14,2±8,0	6,1±1,7	0,042±0,001	0,012±0,00006
Здорові (n=10)	3,09±1,9	2,83±1,4	0,88±0,21			0,033	0,0077±0,0008
P	1-3 <0,0001 2-3 <0,002	1-2 =0,06 1-3 <0,002 2-3 <0,04	1-2 <0,01 2-3 <0,02	1-2 <0,04	1-2 =0,05	n.s.	1-3 <0,01 2-3 <0,03

ванням хронічних запальних захворювань органів малого таза та зниженою імунною відповіддю, супресованою високоонкогенним ПВЛ.

Показники мікробіоценозу у жінок 1-ї та 2-ї груп представлені в табл. 2.

Оскільки відомо, що при інфекційно-запальних процесах, причиною яких є мікробно-вірусні асоціації збудників, у статевих органах відбуваються зміни в стані імунітету, ми провели обстеження імунної системи досліджуваної групи жінок з вивченням концентрації цитокінів: ФНП, IL-6, pIL-2P, IL-4, IL-10; рівнів лізоциму та ЦІК.

Під час оцінювання концентрації ФНП у сироватках крові обстежених жінок встановлено, що рівень ФНП підвищується у пацієнток обох груп, при цьому підвищення рівня ФНП у жінок 1-ї групи є більш вираженим. Дещо інші були зміни у концентрації IL-6. Рівні IL-6 були підвищеними теж у двох групах пацієнток, але підвищення у 1-ї групи жінок було статистично значимо більшим, ніж у жінок, інфікованих високоонкогенним ПВЛ. Концентрація pIL-2P підвищилась лише у жінок, які були інфіковані високоонкогенним ПВЛ. У 1-ї групи жінок рівень pIL-2P не відрізнявся від контролю. Концентрація IL-4 та IL-10 у жінок 1-ї групи була теж вища порівняно з жінками, які були інфіковані високоонкогенним ПВЛ. При цьому, співвідношення IL-6/IL-4 та IL-6/IL-10 між двома групами пацієнток не відрізняються, тоді як співвідношення ФНП/IL-4 та ФНП/IL-10 підвищу-

ються у жінок, які були інфіковані високоонкогенним ПВЛ. Оцінка рівнів ЦІК показала, що їх рівень має тенденцію до підвищення у жінок, які були інфіковані високоонкогенним ПВЛ. Рівні лізоциму були підвищені в обох групах пацієнток.

Результати імунологічних досліджень у пацієнток 1-ї та 2-ї груп наведені у табл. 3.

Після вивчення стану імунної системи та порівняння її у жінок з низько- та високоонкогенними типами ПВЛ було проведено вивчення змін показників імунної системи після проведеного противірусного лікування.

У результаті проведеного лікування статистично значущо знизився рівень імунних комплексів ($p < 0,05$), який є інтегральним показником функціонування імунної системи в цілому. Тобто, значно покращилось функціонування імунної системи. Рівні ФНП, IL-6, IL-4, IL-10 в сироватці крові мали тенденцію до зниження, а рівень pIL-2P мав тенденцію до підвищення. Крім того, підвищені рівні цитокінів ФНП, IL-6, IL-4, IL-10 мали виражену тенденцію до зниження в напрямку нормалізації. Показник вродженого імунітету лізоцим мав підвищений рівень в обох групах, тобто до лікування та після лікування, що підтверджує мобілізацію цієї ланки вродженого імунітету при ПВЛ. Отже, наше дослідження підтвердило, що запропоноване нами противірусне лікування значно знижує рівні імунних комплексів, тобто покращується функціонування імунної системи в цілому.

Таблиця 4

Показники цитокінів, лізоциму та імунних комплексів у жінок, інфікованих ПВЛ, після проведеного лікування

Групи жінок	ФНП, пг/мл	IL-6, пг/мл	pIL-2P, нг/мл	IL-4, пг/мл	IL-10, пг/мл	ЦІК, г/л	Лізоцим, г/л
1-а (n=12)	19,9±3,4	15,8±4,7	0,6±0,09	28,8±7,9	6,1±1,7	(0,029±0,01)*	0,0110±0,0008
2-а (n=31)	12,2±3,0	7,3±2,7	0,86±0,09	12,2±8,0	5,1±2,8	(0,022±0,01)*	0,0099±0,0008
Здорові (n=10)	3,09±1,9	2,83±1,4	0,88±0,21			0,033	0,0077±0,0008
P	1-3 <0,0001 2-3 <0,002	1-2 =0,06 1-3 <0,002 2-3 <0,04	1-2 <0,01 2-3 <0,02	1-2 <0,04	1-2 =0,05	n.s.	1-3 <0,01 2-3 <0,03

Примітка: * – у порівнянні з показниками до проведеного лікування.

Результати імунологічних досліджень пацієнток залежно від отриманого лікування наведені в табл. 4.

Основними клітинами-продуцентами цитокінів імунної системи є Т-хелпери та макрофаги, які виконують головні функції у підтриманні вродженого та набутого імунітету.

Цитокіни як медіатори служать для міжклітинної сигналізації при розвитку запального процесу. Серед вивчених нами цитокінів IL-6 продукується тканинними клітинами на самому початку запального процесу. Як тільки у місті запалення з'являються лімфоцити та мононуклеарні фагоцити, вони можуть виділяти ФНП, IL-4 та інші цитокіни. Прозапальні цитокіни ФНП та IL-6 є регуляторами природного імунітету, IL-4 є регулятором специфічних імунних реакцій, а IL-10 регулює запальні реакції, які розвиваються у процесі специфічної імунної відповіді.

Нами встановлено, що у жінок, які інфіковані ПВЛ, суттєво підвищується імунна відповідь у вигляді широкого спектра цитокінів як медіаторів природного імунітету (ФНП та IL-6), так і специфічна імунна відповідь у вигляді підвищеної продукції IL-4, а також посиленої регуляції запального процесу, яка розвивається при специфічній імунній відповіді у вигляді підвищеної продукції IL-10. Слід зауважити, що більш виражена реакція у вигляді підвищеної продукції цитокінів спостерігалась у жінок, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ. Можна припустити, що більш висока реакція виникає внаслідок більшої антигенності низькоонкогенного ВПЛ в умовах організму жінки і у цих самих жінок спостерігається більш низький рівень рецептора, який менше пригнічує продукцію цитокінів, тобто, створюються умови для більш вираженої імунної реакції. З іншого боку, це свідчить про кращий стан імунної системи у даної категорії жінок. Слід зазначити, що для вираженості імунної відповіді велике значення має продукція рецептору цитокіну. Отже, у жінок, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ, продукція рецептору цитокінів була менша у порівнянні з жінками, у яких виявляли високоонкогенні типи ПВЛ. Про активну регуляцію цієї особливості свідчить той факт, що у жінок, які були інфіковані високоонкогенними штамами ПВЛ, був підвищений рівень pIL-2P. Підвищення рецептору певною мірою супресує синтез цитокіну. Ми не вивчали саме IL-2, але підвищення продукції його рецептору можна екстраполювати на весь спектр цитокінів, продукція яких значно підвищилась у жінок, які були інфіковані високоонкогенним ПВЛ. Тобто, слід звернути увагу, що недостатня реакція імунної системи на високоонкогенний штам ПВЛ є активним процесом, у якому задіяний взаємозв'язок високоонкогенного штаму ПВЛ та імунної системи пацієнтки. Такі біологічні властивості високоонкогенного штаму ВПЛ, можливо, дозволяють йому певний час «маскуватися» в організмі людини. Підвищення рівня лізоциму відображає виражену реакцію організму жінок, інфікованих ПВЛ, яка охоплює і вроджений імунітет. Сформульовані положення дещо співпадають з висновками Stanley VF (2009), але нами отримані нові дані про особли-

вості реакції цитокінів у жінок, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ та у жінок, які були інфіковані високоонкогенним штамом ПВЛ, тобто при інфікуванні високоонкогенними штамами ПВЛ система цитокінів більш супресована, а при інфікуванні іншими штамами ПВЛ можна спостерігати сильну цитокінову реакцію. Запропоноване нами лікування сприяло значному зниженню рівня цитокінів у пацієнток, інфікованих як низько-, так і високоонкогенними типами ПВЛ. ЦІК після проведеного лікування знижувались, що підтверджує значне покращення функціонування імунної системи в цілому. Наше дослідження підтвердило, що запропоноване нами лікування значно знижує рівні імунних комплексів, тобто покращується функціонування імунної системи в цілому. Крім того, підвищені рівні цитокінів ФНП, IL-6, IL-4, IL-10 мали виражену тенденцію до зниження в напрямку нормалізації. Показник вродженого імунітету лізоцим мав підвищений рівень в обох групах, тобто до лікування та після лікування, що підтверджує мобілізацію цієї ланки вродженого імунітету при ПВІ.

ВИСНОВКИ

1. У жінок, інфікованих високоонкогенними типами ПВЛ, спостерігалися більш виражені зміни при цитологічному, кольпоскопічному, гістологічному, бактеріоскопічному та бактеріологічному обстеженні, ніж у жінок, інфікованих низькоонкогенними типами ПВЛ.

2. Наші дослідження підтвердили, що у групі жінок, які були інфіковані низькоонкогенними типами ПВЛ, функціонування імунної системи має більш високий рівень реагування і тому виникає сильна системна запальна реакція з підвищеною продукцією цитокінів ФНП, IL-6, IL-4, IL-10 на чужорідний антиген, тоді як при інфікуванні жінок високоонкогенними штамами ПВЛ рівень цієї реакції значно нижчий, що свідчить про меншу антигенну активність високоонкогенних вірусів.

3. При порівнянні показників імунної системи у жінок, інфікованих ПВЛ до та після запропонованого лікування, дозволяє стверджувати, що проведене лікування значно зменшує системну запальну реакцію, пригнічує продукцію цитокінів, значно поліпшує функціонування імунної системи, що підтверджується зниженням рівня імунних комплексів в сироватці крові.

4. Отже, при ПВІ необхідне відповідне етіотропне лікування при супутніх бактеріально-вірусних асоціаціях, у випадках цервікальних інтраепітеліальних неоплазій, виявлених гістологічно, необхідне проведення хірургічних втручань та відповідно до результатів, отриманих при вивченні стану імунної системи при ПВІ необхідна імунокорекція, що значно покращує стан імунної системи в цілому та дозволить зменшити частоту рецидивів після проведеного лікування.

5. Препарат Алокін-Альфа може бути з успіхом використаний для покращення стану імунітету та лікування наслідків ПВІ.

ШАНСОВ У ВИРУСА НЕТ!

**Противовирусный препарат
нового поколения**

АЛЛОКИН-АЛЬФА®

цитокиноподобный пептид аллоферон

**Оригинальный селективный
стимулятор активности факторов
естественного иммунитета**



ЭФФЕКТИВЕН в лечении:

- гепатической инфекции:
 - генитального герпеса
 - лабиального герпеса
 - цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, herpes zoster (в составе комплексной терапии)
- папилломавирусной инфекции
- смешанных инфекций (вирусных+ бактериальных, в составе комплексной терапии)
- острого вирусного гепатита В

Иммунологические изменения у женщин, инфицированных папилломавирусом человека

В.В. Подольский, А.В. Дербак, В.П. Чернышов

Проведенное исследование свидетельствует о том, что комплексное поэтапное этиотропное лечение с обязательным включением иммунных и противовирусных препаратов является высокоэффективной терапией патологии шейки матки, пораженной вирусом папилломы человека. Вместе с комплексной поэтапной терапией имеет смысл проводить в некоторых случаях по индивидуальным показателям — диатермоконизацию шейки матки.

Ключевые слова: папилломавирус человека, инфекция, шейка матки, лечение.

Immunological Changes in Women Infected with Human Papilloma Virus

V.V. Podol'sky, A.V. Derbak, V.P. Chernyshov

The performed investigation testify that complex step-by-step etiotropic treatment with compulsory inclusion of immune and antiviral preparations is highly-effective therapy in pathology of uterine neck, infected with human papilloma virus. In some cases with complex step-by-step therapy it is, according to individual indices, — diathermoconisation of uterine neck.

Key words: Human Papilloma Virus, infection, vesical cervix, treatment

ЛІТЕРАТУРА

1. Подольский В.В., Дронова В.Л. Хронические воспалительные заболевания половых органов — основная угроза репродуктивному здоровью // Doctor. — 2001. — № 5 (а). — С. 18–20.
2. Подольский В.В. Репродуктивное здоровье женщины — важная проблема современности // Здоровье женщины. — № 1 (13). — 2003. — С. 100–102.
3. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение // Заболевания шейки матки. — М., 1999. — С. 240–253.
4. Stanley VF, Immune response to human papilloma viruses, Indian J Med Res, 2009, Sep; 130 (3): 266–276.
5. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем — проблема настоящего и будущего / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3.
6. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И.А. Аполихина. — М., 2002.
7. Вакуленко Г.А. Предопухолевые заболевания шейки матки / Г.А. Вакуленко, И.П. Щепотин, Е.В. Коханевич // Мистецтво лікування. — № 12. — 2004. — С. 110–117.
8. Прилепская В.Н. Патология шейки матки: теория, практика / В.Н. Прилепская, М.Н. Костава // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. — 2006. — № 1 (3). — С. 3–6.
9. Сапрыкина О.А. Состояние местного иммунитета и его коррекция у больных с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 21 с.
10. Arany I., Tying S.K., Status of local cellular immunity in interferon responsive and nonresponsive human papillomavirus-associated lesions // Sexually Transmitted Diseases-1996, November-December. — P. 475–480.
11. Петров В.И., Ананченко В.Г., Ишмухаметов А.А. та інш. Определение циркулирующих иммунных комплексов в крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой до и после гемосорбции. // Иммунология. — 1983. — № 3. — С. 57–59.
12. Отчет об экспериментальном доклиническом изучении безопасности лекарственной формы «Алоферон». МЗ РФ, Институт токсикологии. — Санкт-Петербург, 2000.
13. Исаков В.А., Азовцева О.В., Кутуева Ф.Р. Алокин-альфа в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции // Всероссийский журнал для врачей всех специальностей Terra medica nova. — № 3, 2006.
14. Звіт «Доклінічне вивчення інтерфероногенної активності препарату Алокін-альфа», АМН України, Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошавського. — К., 2007.

Практические аспекты лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии

С.А. Авраменко, А.Б. Прилуцкая, А.И. Прилуцкий

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

Проведенное исследование позволяет рекомендовать при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза хламидийной этиологии применение препарата Сумамед, который обеспечивает в 96,2% положительный клинический и бактериологический эффекты, тем самым обуславливая возможность профилактики бесплодия при инфекционной патологии мочеполовых органов женщин, а также развития осложнений при беременности.

Ключевые слова: хламидиоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, лечение, Сумамед.

В современной гинекологии хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают оставаться одной из наиболее серьезных проблем, обуславливающих нарушение репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста [1–4].

Наиболее агрессивное воздействие на слизистую оболочку урогенитального тракта оказывает инфекция, передающаяся половым путем (ИППП) [3].

В последнее время специалисты уделяют внимание хламидийной инфекции, так как частота заболеваний хламидиозом среди женщин в возрасте младше 30 лет возросла до 57,0% [4].

Возбудителями урогенитального хламидиоза является *Chlamydia trachomatis*, в частности серовары D, E, F, G, H, I, Y, K [3].

Хламидии являются бактериями с характерной для прокариотов структурой, имеющие вид мелких грамотрицательных кокков. Это облигатные внутриклеточные паразиты с уникальным циклом развития, имеющим две формы существования – элементарные и ретикулярные тельца [4].

Элементарное тельце – высокоинфекционная форма возбудителя, адаптированная к внеклеточному существованию, а ретикулярное тельце – внутриклеточная форма существования паразита, обеспечивающая репродукцию микроорганизма. В начальной стадии инфицирования элементарное тельце становится ретикулярным, при этом в нем происходит увеличение количества рибосом и полирибосом, четко выявляется типичный бактериальный нуклеоид, наблюдается увеличение в размере и появляются формы бинарного деления. Все эти процессы происходят внутри вакуоли клетки-хозяина, где происходит накопление ретикулярных тел [3, 4].

Хламидии у 50,0% больных вызывают воспалительный процесс в ассоциации с другими патогенными микроорганизмами, тем самым увеличивая патогенность каждого входящего в ассоциацию микроорганизма. На фоне воспалительного процесса у пациентов наблюдается нарушение генеративной функции, обусловленное окклюзией маточных труб и выраженным рубцово-спаечным процессом в малом тазу [3–5].

Следует отметить высокий уровень осложнений у беременных с хламидиозом: спонтанные выкидыши, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, инфицирование плода и новорожденного. [5]

Все изложенное выше свидетельствует о необходимости своевременного и качественного лечения урогенитального хламидиоза.

Целью исследования было изучение эффективности лечения хронических ВЗОМТ хламидийной этиологии препаратом группы макролидов Сумамед (фирма TEVA).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 53 пациентки с ВЗОМТ, вызванными хламидийной инфекцией. Возраст больных колебался от 20 до 39 лет.

У 32 (60,4%) женщин наблюдалось бесплодие и нарушение генеративной функции, по поводу чего они обратились в клинику.

Хронический сальпингит диагностирован у 38 (71,7%) больных, эндоцервицит – у 25 (47,2%) больных, уретрит – у 16 (30,2%) больных.

Все пациенты были комплексно обследованы с использованием клинико-лабораторных, ультразвуковых (УЗИ), кольпоскопических, онкоцитологических, микробиологических и молекулярно-биологических методов исследований.

Больным с хламидийной инфекцией урогенитального тракта вместе с общепринятыми мероприятиями был проведен курс специфической антибактериальной терапии с применением препарата Сумамед (фирма TEVA). Учитывая хроническое течение ВЗОМТ Сумамед применяли по 500 мг в первый день внутривенно и по 250 мг перорально в последующие дни на протяжении 6 дней.

Параллельно проводили лечение полового партнера, давали рекомендации по способу питания, ведению половой жизни.

Использование Сумаида при урогенитальном хламидиозе неслучайное. Препарат обладает широким спектром противомикробного действия. К Сумамеду чувствительны грамположительные, грамотрицательные бактерии, анаэробные и внутриклеточные микроорганизмы. Он способен достигать высоких концентраций в поврежденных тканях и сохранять ее в них в течение нескольких суток. Препарат хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта.

Механизм действия азитромицина состоит в ингибировании синтеза бактериального белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосом и предотвращения транслокации пептидов при отсутствии влияния на синтез полинуклеотидов. Биодоступность после перорального приема составляет около 37%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–3 ч после приема препарата.

При приеме внутрь азитромицин распределяется по всему организму. В фармакокинетических исследованиях было установлено, что концентрация азитромицина в тканях значительно выше (в 50 раз), чем в плазме крови, что свидетельствует о выраженном связывании препарата с тканями.

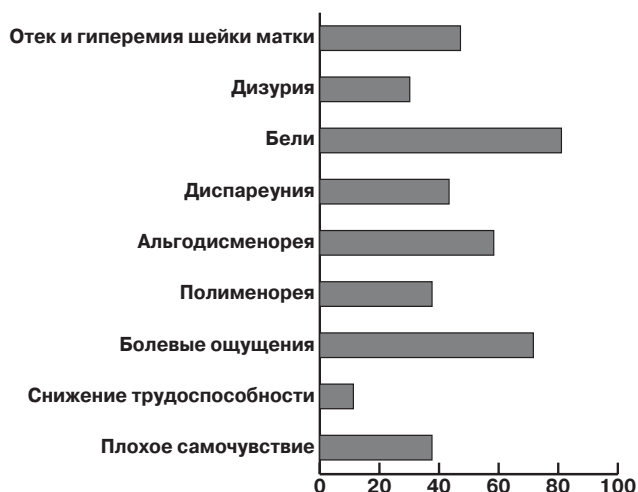


Рис. 1. Клинические признаки развития хронической формы ВЗОМТ хламидийной этиологии у обследуемых больных (%)

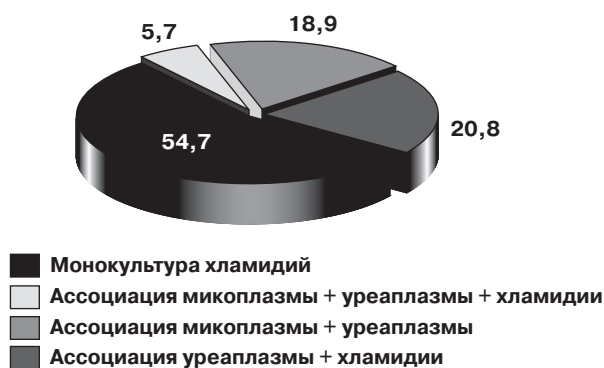


Рис. 2. Характер микрофлоры при хронической форме ВЗОМТ хламидийной этиологии у обследуемых больных (%)

Связывание с белками сыворотки крови варьирует в зависимости от плазменных концентраций и составляет от 12% при 0,5 мкг/мл до 52% при 0,05 мкг/мл в плазме крови. Объем распределения в равновесном состоянии составлял 31,1 л/кг.

Заключительный период полувыведения из плазмы крови полностью отражает период полувыведения из тканей на протяжении 2–4 дней.

Около 12% дозы азитромицина при внутривенном применении выводятся в неизменном виде с мочой на протяжении следующих 3 дней. Особенно высокая концентрация азитромицина в неизменном виде была выявлена в желчи человека. Также в желчи были выявлены 10 метаболитов, которые образовывались с помощью N- и O-деметилирования, гидроксирования колец дезозамина и агликона и расщепления кладинозы конъюгата. При сравнении результатов жидкостной хроматографии и микробиологических анализов установлено, что метаболиты азитромицина не являются микробиологически активными. Сумамед накапливается в фагоцитах, которые выполняют транспортную функцию по доставке препарата в место воспаления, что имеет большое значение при хроническом течении воспаления. Препарат обладает длительным периодом полураспада и медленно выделяется из тканей. Это позволяет принимать Сумамед раз в сутки и сокращать курс лечения [6].

Клинический мониторинг эффективности лечения проводили на протяжении 6 мес, контрольное бактериологическое обследование – через 14–21 дней и после двух менструальных циклов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было установлено, что клиническое течение патологического процесса у обследуемых больных с хронической формой ВЗОМТ хламидийной этиологии характеризовалось плохим самочувствием, сниженной трудоспособностью, болевыми ощущениями, полименореей, олигоаменореей, альгодисменореей, диспареунией, дизурией, отеком и гиперемией шейки матки, обильными серозными выделениями из половых путей. Боль у пациентов обычно тупого или ноющего характера, усиливающаяся при охлаждении, интеркуррентных заболеваниях, перед или во время менструации ощущалась внизу живота, паховых областях, в области крестца, во влагалище. Частота клинических проявлений у обследуемых женщин представлена на рис. 1.

Следует отметить, что моноинфицирование хламидиями обнаружено у 54,7% женщин. Из ассоциации микроорганизмов наиболее часто встречались: уреоплазмы + хламидии – у 20,8% больных; микоплазмы + уреоплазмы + хламидии – у 5,7% больных; микоплазмы + хламидии – у 18,9% больных (рис. 2).

При исследовании показателей местного иммунитета у больных с хроническими ВЗОМТ хламидийной этиологии отмечено достоверное снижение уровня sIg A в слизи канала шейки матки в сравнении со здоровыми женщинами ($p < 0,05$) (рис. 3), что явилось ключевым моментом в нарушении защитных механизмов слизистых оболочек от условно-патогенных возбудителей.

Клинический мониторинг показал, что уже на протяжении первой недели лечения у 24 (45,3%) женщин уменьшились клинические проявления воспалительных заболеваний мочеполового тракта: 10 (18,9%) больных отметили уменьшение болевого синдрома, 5 (9,4%) – отсутствие жжения и дискомфорта при мочеиспускании; 12 (22,6%) – уменьшение количества выделений из влагалища.

Под влиянием лечения Сумамедом у больных отмечались выраженные изменения в местном иммунитете (рис. 4),

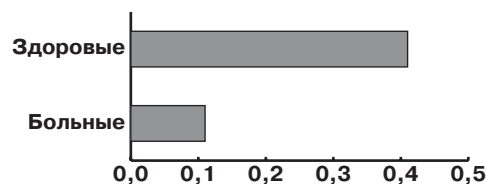


Рис. 3. Показатели sIg A в слизи канала шейки матки больных с хронической формой ВЗОМТ хламидийной этиологии до лечения (г/л)

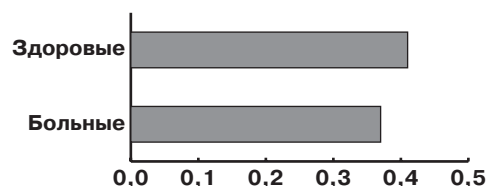


Рис. 4. Показатели sIg A в слизи канала шейки матки больных хронической формой ВЗОМТ хламидийной этиологии после лечения (г/л)

восстановление уровня sIg A ($p < 0,05$) к уровню у здоровых женщин ($p > 0,05$), что явилось ключевым моментом в усилении защитных механизмов слизистой оболочки от условно-патогенной флоры.

Результаты клинико-лабораторного обследования после завершения курса лечения свидетельствуют о положительном эффекте у 51 (96,2%) пациентки, об улучшении – у 2 (3,8%) больных.

Следует отметить, что при применении Сумамеда не было выявлено побочного действия и непереносимости препарата.

Итак, включение Сумамеда в комплекс лечебных мероприятий при хронической форме ВЗОМТ хламидийной этиологии позволило рационализировать лечение и добиться успешного результата.

ВЫВОДЫ

Включение Сумамеда в комплексное лечение хронической формы ВЗОМТ хламидийной этиологии способствовало получению положительного клинического и

бактериологического эффекта в 96,2%, тем самым обусловило возможность профилактики бесплодия при инфекционной патологии мочеполовых органов женщин, а также предупреждения развития осложнений при беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения воспалительных заболеваний гениталий // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 2006. – №4. – С. 103–104.
2. Бойчук А.В. Стан системи імунного захисту у хворих із загостренням хронічного аднекситу на тлі різних видів місцевого лікування // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль: 2006. – № 2. – С. 75–77.
3. Новиков А.И., Кононов А.В., Баранова И.Г. Инфекции, передающиеся половым путем, и эктоцервикс. – М., 2002. – 200 с.
4. Чайка В.К. Инфектология в акушерстве и гинекологии. – Донецк. – 1999. – С. 207.
5. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. – М., 2003. – 330 с.
6. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community acquired pneumonia. Clin Ther. 1998; 20: 820–837.

Роль комбинации системного и местного лечения при трихомониазе

В.В. Панкратов

Сургутский государственный университет

«Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии»; 2003; том 2; № 2; с. 85–88.

Трихомониаз является одним из широко распространенных заболеваний мочеполового тракта. По данным ВОЗ около 10% населения поражено трихомонадной инфекцией. Трихомонадная инфекция часто сочетается с бактериальной или вирусной, что требует комплексного обследования и лечения больных. Сочетание трихомониаза с бактериальным вагинозом достигает 32%, с генитальным кандидозом – 17%. По нашим данным, трихомонадный вагинит в виде моноинфекции встречается у 12–28% женщин.

Инфекционным агентом при трихомониазе является *Trichomonas vaginalis* – одноклеточное жгутиковое простейшее, относящееся к высшим процистам Protozoa, классу жгутиковых Flagella, семейству Trichomonadidae, роду Trichomonas. Человек является носителем трех видов трихомонад: *Trichomonas tenax* (содержимое полости рта), *Trichomonas hominis* (комменсал толстого кишечника), *Trichomonas vaginalis*.

Ведущим звеном патогенеза трихомониаза является прикрепление *T. vaginalis* к клетке вагинального эпителия. При этом происходит амёбовидная трансформация трихомонады, образование псевдоподий ее цитоплазматической мембраны, выработка белков-адгезинов и лиганд-рецепторное взаимодействие с клеткой хозяина.

Передача возбудителя происходит при половых контактах. Крайне редко заражение трихомониазом осуществляется контактно-бытовым путем. После прикрепления к вагинальным эпителиоцитам *T. vaginalis* потенцирует слущивание эпителия, разрушает его и проникает в межклеточные пространства, что способствует инвазии бактериальной флоры. Это объясняет преобладание смешанных инфекционных поражений при урогенитальном трихомониазе.

В последнее время некоторые штаммы урогенитальных трихомонад начали проявлять в 10 раз меньшую чувствительность к препаратам метронидазола. Стали появляться сообщения о неэффективности лечения трихомониаза из-за резистентности трихомонад к обычным лечебным дозам метронидазола. При торпидном и хроническом процессе из-за нарушения васкуляризации с последующим развитием рубцовой ткани нарушается морфологическая структура слизистой оболочки влагалища и процистостатические препараты проникают в очаги поражения в меньшей концентрации, которая недостаточна для подавления возбудителя. При таких формах терапевтическое воздействие должно быть направлено не только на уничтожение трихомонад, но и на нормализацию влагалищного содержимого и восстановление его функционального состояния.

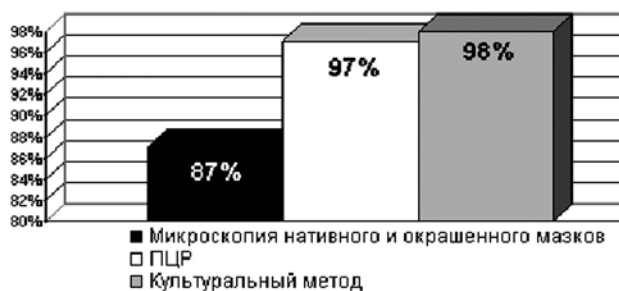


Рис. 1. Эффективность различных методов диагностики трихомониаза

Под нашим наблюдением находились 46 женщин с острым трихомониазом. В клинической картине последнего преобладали цервицит, кольпит и уретрит, которые проявлялись обильными желто-зеленого цвета пенящимися белями, зудом, дизурическими расстройствами, диспареунией, гиперемией слизистой оболочки вульвы, влагалища и шейки матки, повышением pH выделений более 5,0.

Смешанная трихомонадная инфекция приводит к нарушениям микрофлоры влагалища и к необходимости выявления других инфекций, передающихся половым путем. Выявление *T. vaginalis* проводили с использованием микроскопического, культурального и генотипического методов исследования.

Материалом для исследования служили: отделяемое канала шейки матки, влагалища, моча.

Первичную диагностику трихомониаза проводили на основании данных микроскопии нативного и окрашенного по Граму мазка. Причем микроскопию нативного мазка осуществляли сразу после взятия материала. Сочетание микроскопии нативного и окрашенного мазков было эффективным в диагностике трихомониаза в 87% наблюдений.

Традиционным методом диагностики трихомониаза является культивирование в бульонной культуре в среде Джонсона–Траселя. Эффективность культурального метода диагностики составила 98%.

Определение специфических участков генома *T. vaginalis* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали применять в конце 90-х годов XX века. Анализ участков ДНК влагалищной трихомонады позволил добиться 97% чувствительности и 98% специфичности (рис. 1).

Учитывая многоочаговость поражения урогенитальным трихомониазом предпочтение следует отдавать системному назначению антипротозойных средств с обязательным использованием местной терапии.

Для лечения урогенитального трихомониаза широко используют препараты группы нитроимидазолов. При отсутствии микст-инфекции назначение препаратов с выраженной анаэробной активностью (тинидазол и орнидазол), приводит к подавлению лактобациллярной флоры и способствует повреждению микрофлоры влагалища. То же относится к препаратам с трихомонацидным действием для местного применения, так как они содержат метронидазол или тернидазол. Кроме того, местное лечение урогенитального трихомониаза в виде монотерапии достигает клинического и микробиологического эффекта всего в 40–73%.

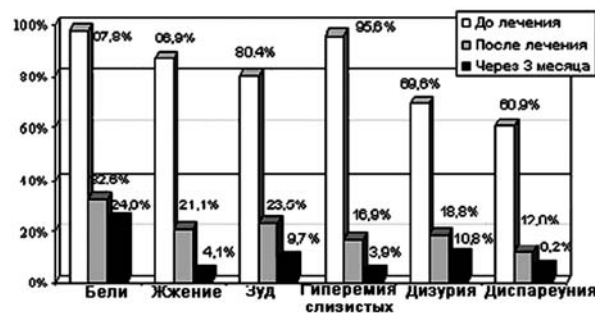


Рис. 2. Динамика клинических и субъективных симптомов на фоне комбинированной терапии

ТОРЧН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

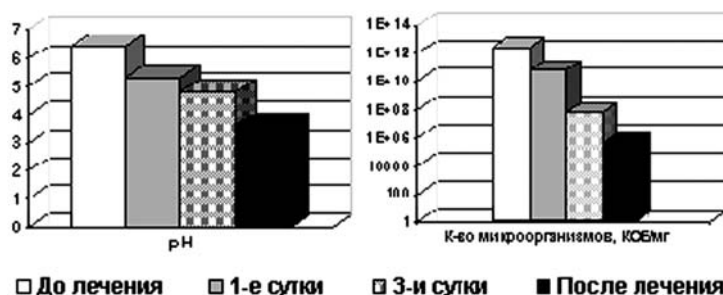


Рис. 3. Динамика уровня pH и количества микроорганизмов в составе вагинального отделяемого на фоне лечения Атриканом и Полижинаксом

В связи с этим использование тенонитрозола (Атрикан) – антипротозойного препарата с высокой избирательностью воздействия на урогенитальные трихомонады является оправданным выбором патогенетической терапии. Атрикан-250 назначали по 0,25 г (1 капсула) 2 раза в день в течение 4 дней.

Следует отметить, что практически все нитроимидазолы ингибируют алкогольдегидрогеназу. Поэтому пациенток перед началом лечения предупреждали, что прием алкоголя может привести к развитию тяжелых побочных реакций и снизить эффективность терапии.

Однако у всех больных, находившихся под нашим наблюдением, на фоне трихомонадной инфекции выявлялась высокая бактериальная обсемененность влагалища и качественные изменения состава микрофлоры нижних половых органов. Для коррекции состава влагалищного биотопа был использован комбинированный препарат Полижинакс. Полижинакс является препаратом, представленным в форме капсул вагинальных, включающих: два антибиотика: неомицин и полимиксин В. Неомицин, являясь аминогликозидом широкого спектра действия, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокков, грамположительных бацилл, таких, как коринебактерии, стафилококки, энтерококки. А также грамотрицательных бацилл, таких, как *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*. Полимиксин В – антибиотик полипептидной группы является активным в основном в отношении грамотрицательных бактерий, таких, как *Pseudomonas aeruginosa*, исключая род *Proteus* и *Neisseria*.

Нистатин – противогрибковый препарат, обладающий *in vitro* и *in vivo* фунгицидным и фунгистатическим действием является активным по отношению к дрожжеподобным грибам *Candida*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*.

Учитывая спектр действия препарата, Полижинакс эффективен для лечения вагинального кандидоза и неспецифических бактериальных вагинитов. Полижинакс рекомендовали применять дважды в сутки по 1 вагинальному шарiku в течение 6 дней одновременно с приемом Атрикана.

Контроль за результатами исследования проводили на основании клинических данных, субъективной оценки излеченности больными, бактериоскопического исследования, культуральной идентификации микроорганизмов влагалищного биотопа и проведения ПЦР к фрагментам ДНК *T. vaginalis* через 3 мес после проведенного лечения.

При контрольном гинекологическом обследовании и сборе жалоб на фоне комбинированной терапии Атриканом и Полижинаксом отмечено клинической улучшение и положительная динамика лабораторных показателей (рис. 2).

Следует отметить, что большинство пациенток (31 – 84,8%) отмечали быстрое купирование белей и зуда на фоне проводимого лечения. При контрольном обследовании различия между субъективной оценкой и клиническими данными не превышали 14,3%.

При исследовании pH и общей бактериальной обсемененности влагалищной среды отмечено стойкое прогрессивное снижение этих показателей на фоне проводимой терапии (рис. 3).

Использование в составе терапии Атрикана позволило добиться эрадикации *T. vaginalis* у 95,6% больных. У двух больных тенонитрозол оказался неэффективным. Им был назначен орнидазол по 1000 мг в течение 5 дней в сочетании с нитроксилином, что привело к излечению трихомониаза.

На фоне лечения комбинацией Атрикана и Полижинакса зарегистрированы 5 случаев развития генитального кандидоза (10,9%). По данным литературы, частота развития кандидоза влагалища на фоне антибактериальной/антипротозойной терапии достигает 45%.

Изменения микроценоза влагалища, регистрировавшиеся при первичном обследовании, постепенно регрессировали у всех больных. У подавляющего большинства женщин (69,6%) бактериальный состав вагинального отделяемого приближался к норме уже через 1–2 дня после окончания использования Полижинакса.

При контрольном обследовании через 3 мес ни у одной больной не был выявлен трихомониаз. Нарушения микроценоза влагалища отмечены у 41,3% женщин.

Это говорит о стойкости нарушений микроценоза влагалища и предрасполагающих механизмов их развития. Адекватная коррекция микроценоза половых органов у женщин, перенесших трихомониаз, по-видимому, должна включать применение препаратов пробиотиков, неспецифическую терапию.

Определение этиологической роли сопутствующих *T. vaginalis* возбудителей представляет значительные трудности. Это связано с полимикробным составом патологических бактериальных ассоциаций и невозможностью выделить ведущего патогена в ассоциации. При трихомониазе невозможно сопоставление первичного обследования с результатами динамического лабораторного наблюдения, так как это требует значительного времени. Поэтому выбор терапии трихомониаза должен осуществляться не только на основании выделения трихомонад из половых путей женщины, но и с учетом бактериальных возбудителей, часто сопутствующих трихомонадам. Известно, что на фоне любой антибактериальной, антипротозойной терапии резко изменяется состав микрофлоры влагалища с увеличением количества дрожжевых грибов.

Полижинакс обладает широким спектром антибактериальной и антимикотической активности, что позволяет использовать его при различных нарушениях микроценоза влагалища.

Атрикан – высокоэффективный трихомонацидный препарат может использоваться в виде монотерапии при неосложненном трихомониазе (моноинфекции).

Применение Атрикана в сочетании с Полижинаксом позволяет не только провести эффективное трихомонацидное лечение, но и подавить рост патогенной бактериальной флоры и препятствовать развитию генитального кандидоза.

Список литературы находится в редакции.

Папилломавирусная инфекция: лечение и профилактика

В.А. Питько, И.А. Гузь, О.А. Логинова, Л.А. Лукьянчикова, А.Д. Демиденко

Кафедра акушерства и гинекологии № 3, ХНМУ

В работе рассмотрены актуальные вопросы лечения и профилактики папилломавирусной инфекции половых органов. Патогенетически обосновано назначение для профилактики иммунодефицитного состояния препарата противовирусного действия Лавомакс.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, Лавомакс, дисплазия шейки матки.

Заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), являются одной из самых распространенных причин обращения женщин к гинекологу. Из всех неблагоприятных воздействий, оказываемых ЗППП на здоровье человека, наиболее значимым является вред, наносимый репродуктивной функции.

Среди ЗППП особое значение имеет папилломавирусная инфекция (ПВИ) половых органов. Возбудитель ПВИ – вирус папилломы человека (ВПЧ) – ДНК. Данная инфекция является одной из наиболее серьезных ввиду ее высокой частоты распространения (число инфицированных в мире за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз) [1, 3, 5, 11], трудностей в диагностике (особенно ее латентной формы с отсутствием морфологических изменений в тканях) и высокого онкогенного риска (при развитии рака шейки матки (РШМ), занимающего второе место среди злокачественных новообразований у женщин) [2, 4, 5, 7].

В настоящее время инфицированность ВПЧ лиц биологически активного возраста составляет 20–60%. Инфекция передается преимущественно половым путем, при медицинских манипуляциях (возможно заражение медицинского персонала), во время беременности и родов. Использование барьерных методов контрацепции не является достаточной защитой от ВПЧ.

Инкубационный период составляет 1–6 мес, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаруживается на 6-й месяц. Нередко результатом инфекции являются заболевания аногенитальной области: РШМ, рак вульвы, влагалища, перианальной области и генитальные кондиломы. РШМ – второе по частоте злокачественное заболевание у женщин: ежегодно в мире регистрируют более 500 тыс. случаев.

Длительное присутствие ВПЧ в эпителии шейки матки может сопровождаться его интеграцией в геном и появлением мутаций. При таких условиях полный процесс малигнизации может завершиться за 5–8 лет и наблюдаться даже у женщин молодого возраста. Наибольшая метапластическая активность наблюдается в пубертатном возрасте и при беременности, снижается после менопаузы. Высокая частота (до 66%) РШМ у женщин старше 35 лет подтверждает инфицирование ВПЧ в молодом возрасте и медленное длительное развитие онкозаболевания.

Персистенция инфекции более характерна для ВПЧ высокого риска и является важной составляющей в развитии РШМ. Однако исследования подтверждают, что РШМ возникает только при взаимодействии различных факторов с ВПЧ высокого риска.

К факторам риска ПВИ относят: наличие нескольких (2–3 и более) половых партнеров, раннее (до 18 лет) начало половой жизни, наличие кондилом в генитальной области у сексуального партнера, беспорядочный характер половых

связей, опосредованный через полового партнера контакт с женщиной, больной РШМ, неиспользование барьерных методов контрацепции, курение и др. [3, 7, 9, 11]. Высокая частота ассоциации ПВИ с другими воспалительными заболеваниями свидетельствует не только о преимущественно половом пути передачи вируса.

Важное значение имеет обследование женщины для выявления факторов риска инфекции, диагностики сопутствующей патологии, усугубляющей течение ПВИ, а также характера и глубины папилломавирусного поражения тканей. Поэтому обследование пациенток с ПВИ осуществляют комплексно и поэтапно, с включением на 1-м этапе осмотра полового партнера, выявления других инфекций и дисбиоза влагалища, а при необходимости – их предварительного лечения.

ВПЧ также может инициировать и, по-видимому, поддерживать хронические воспалительные процессы нижнего отдела половых органов, поскольку при ВПЧ-индуцированном изменении структуры эпителия создаются предпосылки для манифестации вирусных, бактериальных, протозойных, грибковых и других инфекций.

В зависимости от проявлений ПВИ на половых органах выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы. Клиническая форма инфекции – это в основном генитальные бородавки в виде остроконечных кондилом. Классические остроконечные кондиломы вульвы и влагалища представляют собой сосочки из рыхлой соединительной ткани, часто скудной, с центрально расположенными кровеносными сосудами, с отеком и воспалительной инфильтрацией. Они обычно покрыты утолщенным многослойным плоским эпителием с паракератозом, акантозом, гиперплазией клеток базального и парабазального слоев [1, 3, 4].

Субклиническая форма ПВИ проявляется в виде плоских кондилом. Они чаще локализируются на шейке матки и реже – во влагалище. Плоские кондиломы развиваются на фоне плоскоклеточной метаплазии в переходной зоне шейки матки на границе многослойного плоского и цилиндрического эпителия и не видны глазом. Предварительный диагноз плоской кондиломы устанавливают на основании цитологического исследования, окончательный – по гистологическому заключению.

Большая часть плоских кондилом влагалища остается бессимптомной, но они могут быть причиной зуда или выделений из влагалища и кровотечения после полового акта. Латентная форма ПВИ не сопровождается морфологическими изменениями в инфицированной ткани, а ДНК вируса часто определяют там, где нет заметных клинических или гистологических признаков инфекции.

При инфицировании ВПЧ большинство женщин (около 80%) излечиваются от вируса в течение 9–15 мес от момента заражения без проведения лечебных процедур. Предрак (в среднем в течение 20 лет) развивается у малой части инфицированных женщин (около 0,5%). С другой стороны, ВПЧ является основной причиной РШМ: инфицированные женщины имеют в 300 раз более высокий риск его развития. При латентной форме инфекции пациенты не предъявляют никаких жалоб, а клинические проявления папилломавирусной инфекции могут маскироваться другими заболеваниями моче-

полового тракта, что не позволяет вовремя выявить их с использованием традиционных методов.

Основные принципы лечения. При выявлении клинических и субклинических признаков инфекции и CIN I и II, которое проводят с учетом локализации очагов и данных иммунограммы, показано лечение у гинеколога. Пациентки с CIN III и РШМ подлежат лечению у онколога. Методы лечения ПВИ условно можно разделить на деструктивные (электротерапия, криотерапия, лазерная терапия, электрорадиохирургический метод, хирургический метод, химический метод), интерферонотерапию, локальную и системную иммунотерапию, физические методы (фотодинамическая терапия).

Лечение ПВИ – комбинированное, включающее несколько методов одновременно. При деструкции различных форм ПВИ предпочтительно использовать лазерный и радиоволновой методы (для любых образований) или химическую коагуляцию (для экзофитных кондилом). В зависимости от результатов обследования (при неудовлетворительной кольпоскопии, когда стыки эпителия не визуализируются, а атипичский эпителий уходит в канал) возможно проведение конизации шейки матки.

Принципы комплексного лечения ВПЧ-инфекции. При ПВИ, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы.

В связи с дисбалансом иммунной системы для более успешного лечения инфекции, вызванной ВПЧ, в схемы необходимо включать, кроме противовирусных (системно и местно), и иммунокорригирующие препараты, а также патогенетические средства (системная энзимотерапия, антиоксиданты, про- и пребиотики), которые облегчают состояние пациента и способствуют более эффективному применению используемых лекарств. При сочетании ПВИ с другими возбудителями проводят комплексное лечение с использованием этиотропных препаратов в отношении конкретных возбудителей в стандартных дозах. Доказано, что современное лечение не позволяет избежать рецидивирования ПВИ в 20–30% случаев [1, 2].

В последние годы широкое применение в клинической практике получило универсальное иммуностимулирующее средство, обладающее противовирусным действием, – Лавомакс.

Механизм действия препарата заключается в блокировании размножения вирусных частиц путем повреждения их генетического аппарата, стимуляции активности макрофагов, пролиферации лимфоцитов и образования цитокинов.

Цель работы: изучение эффективности и безопасности применения препарата Лавомакс у женщин с папилломавирусной инфекцией.

По мнению В.И. Козловой и соавторов (2003) [10], наиболее часто мочеполовой тракт поражают ВПЧ – 6, 11, 16, 18, 31, 35. На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности низкого (типы 3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73), среднего (30, 35, 45, 52, 53, 56, 58) и высокого (16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70) онкологического риска [9, 10]. В последнее время с раком канала шейки матки (95%) связывают около 20 типов ВПЧ. Среди них наиболее часто выявляют ВПЧ-16 (50%) и ВПЧ-18 (10%), в связи с чем женщины с подтвержденной ВПЧ-инфекцией должны ежегодно проходить осмотр у гинеколога с проведением кольпоскопии, цитологического исследования мазков из канала шейки матки, вирусологического и иммунологического обследования. Считают, что в 50% случаев ПВИ вирус выводится из организма женщины в течение 1 года, а в 85% случаев – в течение 4 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 40 женщин в возрасте 18 до 49 лет. Все пациентки не были заняты в других исследовательских проектах и не имели противопоказаний для применения данного препарата.

Всем женщинам было проведено комплексное обследование состоящее из:

- оценки клинического состояния (жалобы, анамнез);
- наружного, бимануального исследования и осмотра в зеркалах;
- кольпоскопии;
- полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие ПВЧ;
- иммунологического исследования до и после лечения;
- лабораторного обследования (клинические анализы крови, мочи, бактериоскопическое, бактериологическое, гистологическое, цитологическое исследования) с целью выявления цитопатических проявлений ПВИ (койлоцитоза, двуядерности, дискератоза) верификации диагноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения пациентки предъявляли жалобы на геморрагические выделения из половых путей перед менструацией (30%); выделения из половых путей с неприятным запахом (42%); дискомфорт во время коитуса (37%).

При осмотре наружных половых органов выявлены остроконечные кондиломы у 8% пациенток, при кольпоскопии выявлены субклинические проявления ПВЧ лейкоплакии, папиллярная зона дисплазии эпителия шейки матки.

Сопутствующая инфекция: хламидиоз – у 30%, уреоплазма – у 18% микоплазма – у 27%, бактериальный вагиноз – у 44%, цитомегаловирус – у 37%, трихомониаз – у 3%. У всех пациенток методом ПЦР выявлено наличие ПВЧ (100%). По данным цитологического исследования были выявлены цитопатические проявления ПВЧ-инфекции у 42% пациенток: койлоциты – у 45%; двуядерности – у 25%; дискератоциты – у 30%.

Была диагностирована дисплазия шейки матки: CIN I – 62%; CIN II – 36%; CIN III – 2%.

Проведено лечение 100% пациенток препаратом Лавомакс по схемам: в первые двое суток прием в дозе 125 мг/сут, затем по 125 мг через 48 ч. Курсовая доза 1,25 г (10 таблеток).

Лечение данным препаратом все пациентки перенесли удовлетворительно, побочных явлений не было. После окончания лечения отмечалось значительное улучшение состояния пациенток: уменьшились жалобы на мажущие выделения из половых путей (до 12%); выделения из половых путей с неприятным запахом (до 5%); дискомфорт во время коитуса (до 0,5%). При осмотре наружных половых органов выявлены остроконечные кондиломы у 0,3%.

При кольпоскопии была отмечена позитивная динамика субклинических проявлений ПВЧ. Снизилась степень дисплазии эпителия шейки матки на один порядок.

ВЫВОДЫ

Таким образом, лечение ПВИ остается довольно сложной задачей, несмотря на значительный арсенал средств и методов терапии. Поскольку полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, считается, что целью проводимых лечебных манипуляций должна быть не элиминация возбудителя, а перевод инфекции в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления). В связи с этим предлагается следующая тактика ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией:

1. Разрушение папилломатозных очагов.

2. Стимуляция противовирусного иммунитета, т.е. коррекция общего и местного иммунитета.

3. Сочетание этих подходов, устранение факторов, способствующих рецидивам болезни.

Папіломавірусна інфекція: лікування та профілактика
В.А. Пітько, І.А. Гузь, О.О. Логінова,
Л.О. Лук'янчикова, О.Д. Демиденко

У роботі розглянуто актуальні питання щодо лікування та профілактики папіломавірусної інфекції статевих органів. Патогенетично обгрунтовано призначення для профілактики імунно-дефіцитного стану препарату противірусної дії Лавомакс.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, Лавомакс, дисплазія шийки матки.

Human Papilloma Virus: Treatment and Preventive Measures

V.A. Pitko, I.A. Guz, O.A. Loginova,
L.A. Lukyanchikova, A.D. Demidenko

The article discusses the current issues of treatment and prevention of disease papillomavirus infection genital. Pathogenetic substantiation of appointment for the prevention of immunodeficiency, the antiviral action Lavomax.

Key words: human papillomavirus infection, Lavomax, cervical dysplasia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ван Крог Д., Лейси С.Д., Гросс Д., Баракко Р., Шнайдер А. Европейское руководство по аногенитальным бородавкам // ИППП. — 2002. — № 3. — С. 29–37.
2. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. — М.: Медицинская книга, 2006. — 76 с.
3. Ермоленко Д.К., Ермоленко К.Д., Исаков В.А. Частота встречаемости вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в ротовой полости у женщин, практикующих коммерческий орально-генитальный секс / 3-я Межрегиональная научно-практ. конф. «Доброкачественные новообразования и инфекции в урологии и гинекологии». — СПб., 2008. — С. 20–21.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
5. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции / Глава в кн: «Инфекции, передаваемые половым путем». / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. — М.: Медиа Сфера, 2007. — С. 448–513.
7. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. — 180 с.
8. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. — М.: Изд-во «Триад-Х», 2003. — 439 с.
9. Сафронникова Н.Р. Превентивная онкогинекология. — СПб.: КОСТА, 2007. — 207 с.

ЛАВОМАКС

МАКСИМУМ у імунокорекції



- лікування уrogenітальних інфекцій
- лікування запальних захворювань уrogenітального тракту

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

 **НИЖФАРМ**
ГРУППА КОМПАНІЙ STADA

Патогенетичні аспекти лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку

О.М. Козак

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті наведені дані щодо ефективності локальної озонотерапії в комплексному лікуванні хронічних запальних захворювань статевих органів (ХЗЗСО). Результати досліджень свідчать, що застосування озону значно підвищує ефективність терапії ХЗЗСО шляхом посилення протекторної колагенолітичної активності перитонеального ексудату.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання статевих органів, лапароскопія, озонотерапія, діагностика, лікування.

Висока частка ХЗЗСО – від 65 до 92,7% серед жінок репродуктивного віку вимагає пошуку оптимальних підходів до їх лікування [2, 5]. Запальні захворювання органів малого таза є актуальною проблемою сучасної гінекології у зв'язку зі значним поширенням, наслідками віддалених результатів та негативним впливом на якість життя пацієнтки і загрози реалізації жіночою репродуктивною функції [1, 7].

Шляхом вирішення даної проблеми є використання засобів і методів, що забезпечують ефективність лікування ХЗЗСО безпосередньо у вогнищі запалення.

У сучасних соціально-економічних умовах особливого значення набуває розроблення і впровадження нових мало-витратних, але високоефективних медичних технологій, які можуть замінити або обмежити потребу в лікарських засобах і ефективно впливати на різноманітні ланки патологічного процесу, сприяти нормалізації та регуляції гемостазу, покращенню функціонального стану органів та систем, активації захисних сил організму тощо [3, 4].

Одним із немедикаментозних методів лікування, який може сприяти вирішенню проблеми хронічного запалення внутрішніх органів жіночої статеві системи, є озонотерапія, інтерес до використання якої в комплексному лікуванні запальних захворювань статевих органів значно підвищується [6].

Мета дослідження: визначити клінічну та патофізіологічну ефективність застосування локальної озонотерапії у комплексному лапароскопічному лікуванні пацієнток, хворих на хронічні запальні захворювання статевих органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічні дослідження проведені у 110 пацієнток репродуктивного віку, хворих на ХЗЗСО, які підлягали лапароскопічному оперативному втручання. Основну групу скла-

ли 70 пацієнток, у комплексному лікуванні яких інтраопераційно в черевну порожнину застосовано озонотерапію (400 мл озонованого 0,9% розчину NaCl з концентрацією озону 3 мг/л), контрольну – 40 пацієнток, у лікуванні яких застосовували комплексне загальноприйняте лікування ХЗЗСО. Для контролю обстежили 15 здорових пацієнток, яким проводили лапароскопічну стерилізацію. У перитонеальній рідині визначали показники фібринолізу, протеолізу та вміст цитокінів (IL-1 β , TNF- α , TGF- β_1). Лапароскопію проводили апаратом «Karl Storz» (Німеччина) за загальноприйнятою методикою під ендотрахеальним наркозом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування озонотерапії сприяло перебудові структури плазматичного і локального фібринолізу внаслідок зменшення низько-ефективного неензиматичного лізису фібрину та підвищення ферментативної фібринолітичної активності. Це має важливе значення, оскільки при продуктивному запаленні висока ферментативна фібринолітична активність забезпечує лізис відкладень фібрину і сприяє запобіганню процесам фіброзогенезу і повторному спайкуєтворенню.

У пацієнток основної групи після комплексного лікування з використанням озонотерапії неферментативна фібринолітична активність перитонеального ексудату знижувалася на 43,0% і була майже вдвічі меншою, ніж у жінок, які отримували лише стандартну терапію. Інтенсивність ферментативного фібринолізу в жінок основної групи залишалася сталою і вдвічі перевищувала таку у пацієнток контрольної групи (табл. 1).

Крім того, озонотерапія сприяла перебудові структури локального фібринолізу внаслідок зменшення низькоефективного неензиматичного лізису фібрину та підвищення ферментативної фібринолітичної активності.

У жінок контрольної групи стандартна терапія не істотно підвищувала неферментативну фібринолітичну активність перитонеального ексудату. Спостерігалось значне зменшення інтенсивності локального ферментативного фібринолізу.

Застосування у лікуванні озонотерапії значно зменшувало частку неензиматичного лізису фібрину як в плазмі крові, так й в перитонеальному ексудаті, що забезпечило високий

Таблиця 1

Показники локального фібринолізу у жінок з хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів

Показники	Основна група, n=70		Контрольна група, n=40	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину/мл × год	17,1±1,79	18,4±1,95	16,8±1,88	14,6±1,22
Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/мл × год	9,0±0,84	5,1±0,49 $p_3<0,001$ $p_4<0,001$	8,6±0,99	9,9±0,86
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/мл × год	8,1±0,77	9,1±1,26 $p_3<0,02$	8,2±0,83	4,7±0,41 $p_1<0,01$

Таблиця 2

Показники локального протеолізу у жінок з хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів

Показники	Контрольна група, n=40		Основна група, n=70	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лізіс азоальбуміну, мкг/мл × год	76,1±4,28	44,15±2,96 p1<0,001	80,36±4,62	70,63±3,91 p3<0,001
Лізіс азоказеїну, мкг/мл × год	62,6±3,72	51,32±3,10 p1<0,05	65,3±3,29	69,1±3,45 p3<0,01
Лізіс азоколу, мкг/мл × год	28,7±1,04	17,8±0,95 p1<0,001	30,2±1,43	49,9±2,15 p3<0,001 p4<0,001

Таблиця 3

Вплив озонотерапії на вміст цитокінів у перитонеальному ексудаті у жінок з хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів

Показники, що вивчалися	Контрольна група, n=40		Основна група, n=70	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Інтерлейкін-1β, пг/мл	185,3±9,41	161,7±5,95 P1<0,05	191,5±11,02	92,7±4,62 P3<0,001 P4<0,001
Фактор некрозу пухлин α, пг/мл	216,8±17,20	174,9±10,37 P1<0,05	224,0±15,18	105,1±6,33 P3<0,001 P4<0,001
Трансформувальний фактор росту β1, нг/мл	562,2±21,64	529,1±18,38	574,5±20,40	272,3±19,74 P3<0,001 P4<0,001

рівень ферментативного фібринолізу при одночасній активації Хагеманзалежного лізису фібрину і зниженні концентрації в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру.

У жінок основної групи після озонотерапії в перитонеальному ексудаті значно зростала колагенолітична активність: інтенсивність лізису азоколу збільшувалася на 65,4% і була у 2,8 разу більшою, ніж у пацієнток, які отримували стандартне лікування (табл. 2).

Наприкінці стандартного лікування у перитонеальному ексудаті вміст IL-1β зменшувалася на 12,7%, TNF-α – на 19,3%, тоді як рівень TGF-β1 достовірних змін не зазнавав і залишався високим. Використання озонотерапії сприяло значному зниженню вмісту прозапальних цитокінів: концентрація IL-1β зменшувалася у 2,1 разу, рівень TNF-α – на 53,1%, вміст TGF-β1 – на 52,6%. У порівнянні з даними хворих, які отримували стандартну терапію, у жінок основної групи вміст у перитонеальному ексудаті цитокінів наприкінці лікування виявився значно меншим: IL-1β – в 1,7 разу, TNF-α – на 39,9%, TGF-β1 – в 1,9 разу (табл. 3).

Таким чином, застосування в комплексному лікуванні озонотерапії у жінок з ХЗЗСО, на відміну від стандартної терапії, суттєво знижує рівень у плазмі крові TGF-β1 та значно зменшує концентрацію в перитонеальному ексудаті IL-1β, TNF-α і TGF-β1.

У результаті досліджень виявили, що IL-1β стимулює проліферацію фібробластів і збільшує продукцію ними простагландинів, ростових факторів і низки цитокінів, включаючи інтерлейкіни та інтерферон. Під впливом IL-1β клітини сполучної тканини одночасно посилюють як синтез колагену, так і колагенази. Лізіс і видалення уражених ділянок сполучної тканини з метою відновлення їх попередньої нормальної структури є найважливішим елементом механізму регенерації тканин. У результаті координації зазначених процесів роль IL-1β полягає у стимуляції загальної перебудови сполучної тканини, що вкрай необхідно для репаративної регенерації тканин придатків матки і відновлення їх цілості.

Таким чином, поєднана дія IL-1β і TGF-β1 може призвести до надмірної генерації сполучної тканини з утворенням площинних спайок в зоні запалення з наступним порушенням репродуктивної функції, чому запобігає застосування озонотерапії.

ВИСНОВКИ

1. Поєднання активації лізису низько- і високомолекулярних білків з пригніченням колагенолітичної активності часто призводить до надмірної генерації сполучної тканини з утворенням площинних спайок та порушенням репродуктивної функції.

2. Комплексне застосування лапароскопії та інтраопераційного лаважу озонованим розчином сприяє ранній профілактиці післяопераційного спайкоутворення шляхом посилення колагенолітичної активності перитонеального ексудату.

Перспективи подальших досліджень. Завдяки біологічним ефектам озонотерапії сприяє покращенню трофіки тканин, зниженню проникності судинних стінок, стимуляції функціональної активності клітинних чинників імунної системи, що потребує поглибленого вивчення її системної та локальної дії.

Патогенетические аспекты лечения хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин репродуктивного возраста

О.М. Козак

В статье приведены данные об эффективности локальной озонотерапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний половых органов (ХВЗПО). Результаты исследований свидетельствуют, что применение озона значительно превышает эффективность терапии ХВЗПО путем усиления протекторной колагенолитической активности перитонеального экссудата.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания половых органов, лапароскопия, озонотерапия, диагностика, лечение.

Pathogenetic aspects of treatment of chronic inflammatory diseases of genitalia in women of reproductive age
O.M. Kozak

In article results of efficacy of local ozone therapy in multimodal treatment of chronic inflammatory diseases of genitalia (CIDG) are presented. Results of research showed that use of ozone significantly increase efficacy of CIDG therapy by increase of protective collagenolytic activity of peritoneal exudate.

Key words: *chronic inflammatory diseases of genitalia, laparoscopy, ozone therapy, diagnostics, treatment*

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцовский Б.М. Оперативное лечение гнойно-воспалительных заболеваний малого таза. Материалы III Междунар. науч. конгр. «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» (30 октября – 1 ноября, 2007 г., Санкт-Петербург) / Б.М. Венцовский, В.Г. Жегулов, В.В. Марченко // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, № 3 (31). – С. 101–102.

2007. – Т. LYII (спецвыпуск). – С. 78–79.

2. Газазян М.Г. Оптимизация диагностики и лечения хронических сальпингоофоритов / М.Г. Газазян, А.В. Хардинов, Н.В. Сухих // Рос. вестн. акуш.-гинеколог. – 2009. – № 3. – С. 67–71.

3. Качалина О.В. Метод профилактики послеоперационных воспалительных осложнений с использованием медицинского озона / О.В. Качалина, Г.О. Гречканев, Р. Чандра-Д'Мелло // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2008. – № 5. – С. 157.

4. Рос Д.М. Воспалительные заболевания органов малого таза / Д.М. Рос // Здоровье женщины. – 2007. – № 3 (31). – С. 101–102.

5. Ропяк А.М. Комплексна терапія хронічних запальних захворювань придатків матки у стадії загострення / А.М. Ропяк // ПАГ. – 2010. – № 2. – С. 80–83.

6. Ротар О.М. Вплив озонотерапії на інтенсивність плазмового і локального фібринолізу у жінок з хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів / О.М. Ротар // Вест. физиотерап. и курортол. – 2008. – № 5. – С. 154–157.

7. Польова С.П. Застосування озонотерапії у комплексному лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів / С.П. Польова, О.М. Ротар // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 75–79.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. Фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отрецензированы 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.

це 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 статью.
 12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
 13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
 14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua

Ефективність комплексного застосування препаратів Азитрокс і Вагікаль у лікуванні запальних захворювань шийки матки хламідійної етіології

В.К. Кондратюк, Н.О. Ємець, Н.Д. Коблош, О.І. Пустовалова, Н.Є. Горбань
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У статті наведено результати клініко-лабораторного дослідження ефективності комплексного застосування макролідного антибіотика Азитрокс і вагінальних супозиторіїв Вагікаль у лікуванні 60 жінок репродуктивного віку із запальними захворюваннями шийки матки хламідійної етіології. Відзначено швидке клінічне одужання та зниження частоти виникнення рецидивів захворювання у пацієнток даної категорії. Запропоновано широке застосування препаратів Азитрокс і Вагікаль для лікування запальних захворювань шийки матки хламідійної етіології.

Ключові слова: запальні захворювання шийки матки, хламідійна інфекція, лікування, Азитрокс, Вагікаль.

Поширеність патології шийки матки у жінок репродуктивного віку визначає актуальність даної проблеми в сучасній гінекології. Наукові дослідження свідчать, що патологія шийки матки найчастіше асоціюється з урогенітальною інфекцією [1, 2]. В останні роки в Україні виявлено значне поширення урогенітальної хламідійної інфекції, яка перебігає з різними клінічними проявами ураження сечостатевої системи. *C. trachomatis* володіє високою тропністю до циліндричного епітелію, тому первинне вогнище інфекції, як правило, локалізується в каналі шийки матки та сечівника [3].

Незважаючи на широке застосування різних методів терапії запальних захворювань шийки матки, частота рецидивів після лікування досягає 30%, а втручання іноді призводять до рубцевих змін шийки матки [2, 4]. Це зумовлено як недостатньою вивченістю етіопатогенетичних механізмів виникнення і розвитку цервіцитів, так і факторів, що забезпечують швидку й повноцінну епітелізацію. До сьогодні чітко не розроблений алгоритм діагностики і лікування з урахуванням сучасних методів.

Проблема пошуку оптимальних методів лікування запальних захворювань шийки матки пов'язана зі зниженням чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, переважанням у структурі збудників асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів. Продовжується вивчення препаратів, які покращують регенерацію епітелію шийки матки як на етапі до деструктивних методів лікування, так і після них.

Високий рівень виявлення хламідійної інфекції серед етіологічних чинників запальних захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку, малосимптомність клінічних проявів та складність контролю виживності зумовлюють необхідність розроблення високоефективних схем етіотропного лікування [3, 5]. Найбільш обґрунтованим є комплексне застосування препаратів системної та місцевої терапії. Нами проведено дослідження, метою якого стало вивчення ефективності препаратів Азитрокс і Вагікаль при запальних захворюваннях шийки матки хламідійної етіології.

Азитрокс (азитроміцин) – представник підгрупи макролідних антибіотиків азалідів. Як і всі макроліди, препарат

справляє бактеріостатичну дію, порушуючи процес синтезу білка в мікроорганізмах-мішенях, шляхом припинення процесів транслокації і транспептидації [5, 6]. Властивість азитроміцину накопичуватися переважно в лізосомах особливо важлива для елімінації збудників внутрішньоклітинної локалізації. Короткі курси (1–3 дні) антибіотикотерапії Азитроксом знижують небезпеку селекції та поширення резистентних штамів збудників, меншою мірою пригнічують нормальну мікрофлору організму хворого, знижують частоту виникнення можливих місцевих і загальних побічних реакцій.

Вагінальні супозиторії Вагікаль – препарат на основі *Calendula officinalis* (календула лікарська), яка містить флавоноїди, сапоніни, каротиноїди, тритерпенові спирти. Даний склад забезпечує протизапальний ефект, пришвидшує процес грануляції та епітелізації, діє фунгістатично і цитотоксично. Препарат також чинить захисну, антибіотичну та імуностимулювальну дію, що є необхідним у лікуванні жінок із запальною патологією шийки матки.

Критеріями оцінки ефективності препаратів вибрано відсоток виживності пацієнток, частоту рецидивів, термін клінічного і мікробіологічного покращання та необхідність додаткового застосування інших препаратів.

Мета дослідження – оптимізація лікування запальних захворювань шийки матки хламідійної етіології з застосуванням препаратів Азитрокс і Вагікаль.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне обстеження до та після лікування 60 жінок із запальними захворюваннями шийки матки, у яких діагностовано хламідіоз. У всіх пацієнток виключено інші інфекції, що передаються статевим шляхом.

Для обстеження пацієнток, крім загальноприйнятих клініко-лабораторних та інструментальних методів, застосовували спеціальні методи дослідження. Стан шийки матки оцінювали за результатами візуального огляду, розширеної кольпоскопії, бактеріоскопічного, цитологічного і морфологічного методів дослідження. Проводили кольпоскопічну оцінку епітеліальних та судинних ділянок із застосуванням зеленого фільтра, оцтової проби і проби Шиллера.

Виявлення збудників інфекцій, які передаються статевим шляхом, проводили за допомогою реакції прямої (ПІФ), непрямої (РНІФ) імунофлюоресценції та ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції). Діагностику хламідіозу, уреаплазмозу та мікоплазмозу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів «Хламіді-Скан», «Уреа-Скан» та «Міко-Скан» (Москва). В якості матеріалу для дослідження використовували мазки-зскрібки зі слизових оболонок піхви, шийки матки, сечівника.

Запропоновано схему лікування жінок репродуктивного віку з запальними захворюваннями шийки матки хламідійної етіології з використанням Азитроксу (1 г одно-

разово, перорально, в 1, 7-й і 14-й день лікування) та Вагікаль (1 вагінальний супозиторій двічі на добу протягом 7–10 днів). Тривалість призначення вагінальних супозиторіїв визначали індивідуально на підставі повторних мікробіологічних досліджень і кольпоскопії, які проводили кожні 7 днів терапії. Усі жінки також отримували препарати десенсибілізуючої дії, вітаміни і гепатопротектори.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютерних програм «Statistica 6.0» та «Excel 5.0». Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок склав $26,4 \pm 2,3$ року. Пацієнтки скаржилися на виділення зі статевих шляхів (71,7%), свербіж (18,3%), печіння в ділянці піхви, зовнішніх статевих органів, промежини (11,7%), диспареунію (8,3%). Згідно з даними анамнезу кріодеструкція шийки матки у минулому проведена у 10 (16,7%) жінок, лазероапоризація – у 4 (6,7%). У 15 (25,0%) пацієнток скарг не було, патологію шийки матки виявлено під час профілактичного огляду.

Вік початку статевого життя в обстежених жінок склав $15 \pm 0,9$ року. Під час аналізу сексуальної функції відзначено, що у переважної більшості пацієнток із запальними захворюваннями шийки матки було чотири і більше статевих партнерів.

Згідно з анамнестичними даними у 29 (48,3%) пацієнток відзначено гінекологічні захворювання: хронічний салпінгіт, ретенційні кісти яєчників, ендометріоз. Порушення менструального циклу спостерігалися у 6 (10,0%) жінок. Безпліддя відзначено у 22 (36,7%) пацієнток, з них у 10 (16,7%) – первинне, у 12 (20,0%) – вторинне.

Аналіз репродуктивної функції виявив, що пологи в анамнезі були в 26 (43,4%) жінок. Три та більше абортів проведено у 17 (28,3%) обстежених. У більшості випадків (85,0%) пацієнтки не використовували бар'єрні методи контрацепції.

Гінекологічне дослідження у всіх пацієнток (100%) виявило ознаки ендометріозу – гіперемію і набряк слизової оболонки в ділянці зовнішнього вічка шийки матки. Об'єктивних даних, які свідчили б про запальний процес внутрішніх статевих органів, нами не відзначено.

Під час аналізу кольпоскопічних даних спостерігали ознаки запального процесу, який характеризувався нечіткістю меж між циліндричним і багатошаровим плоским епітелієм, гіперемією ендометрію, рихлістю і набряком тканини шийки матки, посиленням васкуляризації.

Хламідійна інфекція шийки матки супроводжувалася порушенням процесу плоскоклітинної метаболізації з утворенням на межі двох видів епітелію ділянок гіперкератозу, поліп мазі та йоднегативних ділянок у 36,7% (22) випадків. Атипова зона трансформації виявлена в 16 (26,7%) випадках, що, можливо, пов'язано зі специфічною дією хламідій на циліндричний епітелій. У 8 (13,3%) випадках виявляли ділянки лейкоплакії, розташовані навколо зовнішнього вічка шийки матки, в 5 (8,3%) – спостерігалися зони атипової васкуляризації.

Цитограмми мазків з екзо- та ендометрію підтверджували наявність запальних змін шийки матки. У них відзначалися дистрофічні зміни клітин багатошарового плоского і залозистого епітелію (61,7%), клітини з псевдодискаріозом, велика кількість лейкоцитів, гістіоцитів (мал. 1).

Результати цитоморфологічного дослідження виявили наступні патологічні стани: цервіцити – у 47 (78,3%) пацієнток, у 11 (18,3%) випадках виявлено цитологічні зміни, характерні для плоскоклітинної метаболізації реактивного характеру, в 2 (3,3%) випадках – дисплазію (мал. 2).

У 21 (35,0%) пацієнтки за даними бактеріоскопічного дослідження визначено III і IV ступінь чистоти піхви. Отримані дані свідчили про запальний процес у вигляді неспецифічного вагініту із десквамацією епітелію, збільшенням кількості лейкоцитів. Виявлено значне збільшення кокової мікрофлори та грибів на тлі дефіциту нормальної мікрофлори.

Під час бактеріологічних досліджень частота висіву епідермального стафілокока складала 23,3%, ентерокока – 18,3%. Достатньо високою була частота обсіменіння піхви мікроорганізмами, які мали патогенні властивості: золотистий стафілокок (26,7%), гемолітичний епідермальний стафілокок (25%), гемолітичний стрептокок (16,7%). Серед грамнегативних паличок найчастіше зустрічались ешерихії (18,3%), клебсієла (13,3%), ентеробактер (10%). *Gardnerella vaginalis* виявлена у 17 (28,3%) жінок, що свідчить про бактеріальний вагіноз.

Привертає увагу зниження показників нормальної мікрофлори статевих шляхів в обстежених жінок – лактобактерій (31,7%), біфідобактерій (36,7%). У 13 (21,7%) пацієнток лактобактерій не висівалися. Кількісна оцінка сапрофітної мікрофлори у жінок із запальними захворюваннями шийки матки виявила достовірне зниження лактобактерій до 10^3 – 10^5 КУО/мл, біфідобактерій – до 10^2 – 10^4 КУО/мл. Водночас ступінь обсіменіння умовно-патогенними мікроорганізмами у цих жінок становив 10^5 – 10^7 КУО/мл.

На підставі клінічних і лабораторних ознак ендометріозу і хламідійної інфекції всім пацієнткам проведено протизапальну терапію з урахуванням виявленого збудника. Після лікування у всіх жінок відзначено зникнення скарг. Комплексне застосування Азитроксу і Вагікаль сприяло зникненню клінічної симптоматики запального процесу на 3–4-й день лікування у 85% (51) пацієнток: свербіж, відчуття печіння, дискомфорт у піхві, зменшення вагінальних виділень. У решті 9 пацієнток зникнення симптомів цервіциту починалося з 4–5-го дня від початку лікування.

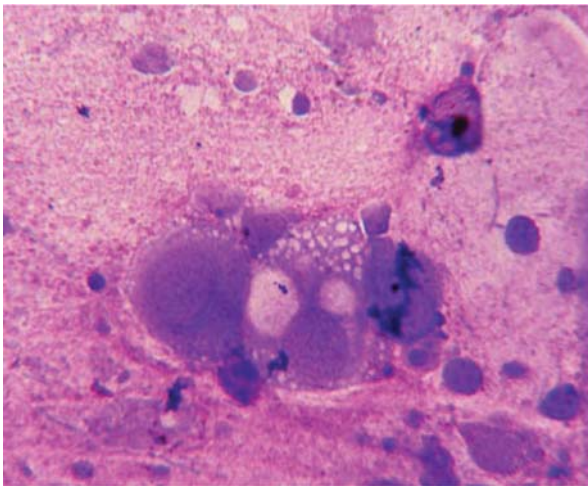
Через 6–7 днів від початку лікування під час розширеної кольпоскопії у хворих відзначена позитивна динаміка – зникнення набряку та гіперемії шийки матки, відновлення судинного малюнка.

Під час мікроскопії піхвових мазків та мазків з шийки матки після лікування у всіх обстежених відзначено відсутність ознак запальної реакції, виявлялися грампозитивні палички морфотипу лактобактерій, у 13,3% – в поєднанні з грампозитивними коками. Зникли інші морфотипи мікроорганізмів, ключові клітини. Загальна кількість мікробних клітин не перевищувала 100. Кількість лейкоцитів у мазках з піхви і каналу шийки матки була в межах норми (мал. 3).

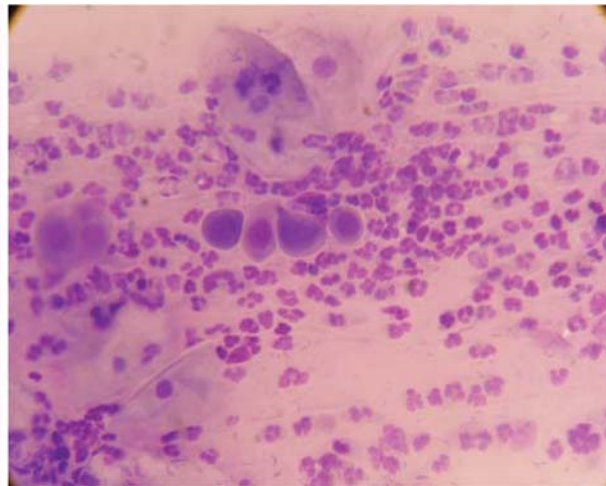
Проведені після закінчення курсу терапії бактеріологічні дослідження свідчили про зменшення спектра виділеної умовно-патогенної мікрофлори в обстежених пацієнток. У 56 (93,3%) пацієнток кількість лактобактерій в піхві відповідала фізіологічним показникам, у 4 (6,7%) залишалась зниженою, коливаючись у межах 10^3 – 10^4 КУО/мл.

Критерієм виліковності була відсутність хламідій при дослідженні зскрібків зі слизової оболонки каналу шийки матки та сечівника після проведеної терапії. У 4 (6,7%) пацієнток після лікування при дослідженні зскрібків виявлені хламідії, що стало показанням для повторного курсу лікування. При повторному контрольному дослідженні зскрібків у цих жінок встановлена повна елімінація збудника.

Таким чином, підсумовуючи результати оцінки впливу запропонованого комплексу терапії жінок із запальними за-

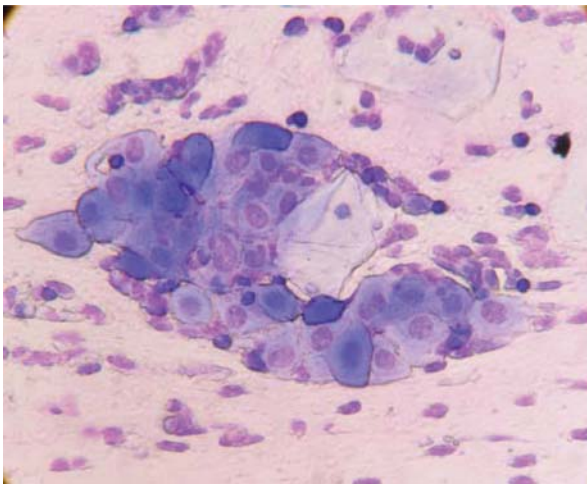


(a)

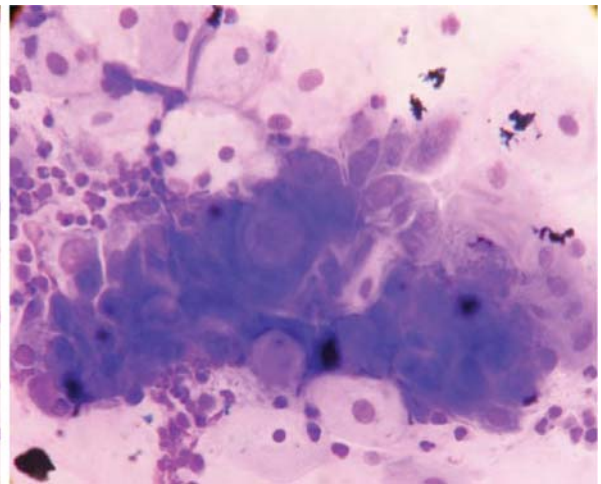


(б)

Мал. 1. Мазок з каналу шийки матки жінки віком 27 років з хламідійним інфікуванням до лікування. Виражені дистрофічні зміни (а) та псевдодискаріоз (б) клітини багатошарового плоского епітелію на фоні запальної інфільтрації. Забарвлення за Романовським–Гімзою. Мікрофотографія. Ок.10. Обх40; 20

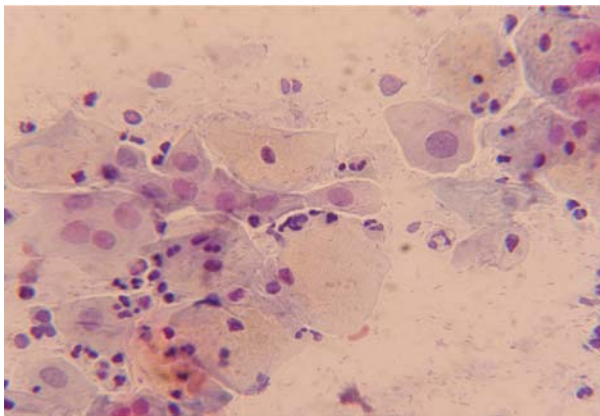


(a)

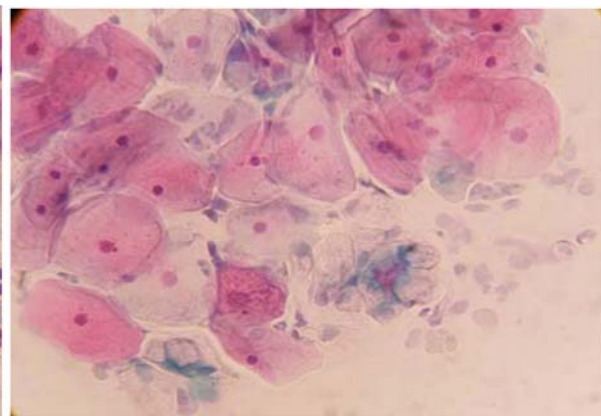


(б)

Мал. 2. Мазок з каналу шийки матки жінки віком 22 років з хламідійним інфікуванням до лікування. Пласти диспластично змінених клітин багатошарового плоского епітелію (CIN 1) на фоні запальної інфільтрації (а;б). Забарвлення за Романовським–Гімзою. Мікрофотографія. Ок.10. Обх40



(a)



(б)

Мал. 3. Мазок з каналу шийки матки жінки віком 24 років з хламідійним інфікуванням після лікування. Пласти клітин багатошарового плоского та залозистого епітелію ендцервікса без особливостей на фоні поодиноких нейтрофільних гранулоцитів (а; б). Забарвлення за Папаніколау. Мікрофотографія. Ок.10. Обх40

хворюваннями шийки матки хламідійної етіології, слід констатувати його високу ефективність щодо елімінації патогенної мікрофлори. Відзначено позитивну динаміку контамінації статевих шляхів нормальною мікрофлорою. Клінічне одужання та мікробіологічна санація були зареєстровані у 56 (93,3%) пацієнток.

ВИСНОВКИ

У комплексному обстеженні пацієнток із запальними захворюваннями шийки матки необхідно проводити мікробіологічне дослідження вагінальних виділень та діагностику хламідіозу. Перебіг хронічної урогенітальної хламідійної інфекції у жінок репродуктивного віку характеризується змінами епітелію шийки матки (реактивні метapлазії, дисплазії).

Проведене клініко-лабораторне дослідження свідчить про високу ефективність комплексного застосування препаратів Азитрокс і Вагікаль у лікуванні жінок із запальними захворюваннями шийки матки, асоційованими з хламідійною інфекцією. Запропонована схема терапії усуває клінічні прояви запального процесу, сприяє зниженню частоти розвитку рецидивів захворювання та дозволяє досягти ерадикації збудника.

Эффективность комплексного применения препаратов Азитрокс и Вагикаль в лечении воспалительных заболеваний шейки матки хламидийной этиологии

В.К. Кондратюк, Н.А. Емец, Н.Д. Коблош, О.И. Пустовалова, Н.Е. Горбань

В статье представлены результаты клинико-лабораторного исследования эффективности комплексного применения макролидного антибиотика Азитрокс и вагинальных суппозиторий Вагикаль в лечении 60 женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями шейки матки хламидийной этиологии. Отмечено быстрое клиническое выздоровление и снижение рецидивов заболевания у пациенток данной категории. Предложено широкое применение препаратов Азитрокс и Вагикаль для лечения жен-

щин с воспалительными заболеваниями шейки матки хламидийной этиологии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания шейки матки, хламидийная инфекция, лечение, Азитрокс, Вагикаль.

Efficiency of complex application of Azitrox and Vagical in the treatment of inflammatory diseases of uterus cervix and chlamydia infection

V.K. Kondratyuk, N.O. Yemets, N.D. Kobloch, O.I. Pustovalova, N.E. Gorban

In the article we may see the results of clinical and laboratory research of efficiency of complex application of makrolyd antibiotic Azitrox and vaginal suppositories Vagical in the treatment of 60 women of fertile age with inflammatory diseases of uterus cervix and chlamydia infection.

The rapid clinical convalescence and decline of frequency of relapses of inflammatory processes of uterus cervix are marked. The wide application of Azitrox and Vagical in the treatment of inflammatory diseases of uterus cervix associated with chlamydia infection was recommended.

Key words: inflammatory diseases of uterus cervix, chlamydia infection, treatment, Azitrox, Vagical.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патология шейки матки и генитальные инфекции / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
2. Прилепская В.Н. Патология шейки матки: теория, практика / В.Н. Прилепская, М.Н. Костава // Генитальные инфекции. – 2006. – № 1 (3). – С. 3–6.
3. Хламидиоз у женщин: сопоставление разных методов диагностики, факторы риска и клинические проявления / А.А. Хрянин, О.В. Решетников, Н.А. Кривенчук [и др.] // Вестн. дерматол. – 2006. – № 2. – С. 40–43.
4. Касьянова Н.В., Калиновська Н.Є. Досвід діагностування та лікування доброякісних і передракових станів шийки матки у жінок репродуктивного віку // Медицина транспорту України. – 2008. – № 1. – С. 39–43.
5. Incidence and Risk Factors for Genital Chlamydia trachomatis Infection: a 4-year Prospective Cohort Study / F.E. Skjeldstad, M.A. Marsico, H.L. Sings [et. al.] // Sex Transm Dis. – 2009. – Vol. 36 (5). – P. 273–279.
6. Товстановская В.А. Применение азитромицина при лечении урогенитального хламидиоза / В.А. Товстановская, Н.А. Клименко // Здоровье женщины. – 2004. – № 3 (19). – С. 153–155.

Клиника, морфология и особенности гормонального фона при осложненных и неосложненных опухолевидных процессах яичников

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

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

Приведены особенности клиники, морфологии и гормонального фона при разных осложненных и неосложненных опухолеподобных процессах яичников у 110 женщин: с фолликулярными кистами – 31, кистами желтого тела – 63, эндометриoidalными кистами – 16. Проведено клиническое, иммунологическое исследование, оценен уровень экспрессии *Er* и *Pr*. Приведены рекомендации по профилактике и лечению этой патологии.

Ключевые слова: опухолевидные процессы яичников, клиника, морфология, гормональный фон, осложнения.

Опухолевидные процессы яичников истинными опухолями не являются. Поскольку эти кисты часто обнаруживают в процессе обследования, очень важно регулярно проводить профилактические осмотры. Это особенно важно, если у женщины ранее уже обнаруживались функциональные кисты или другие признаки гормональных нарушений. При выявлении кист яичников в начале их развития удастся предотвратить многие осложнения [1, 5, 6].

Заболевание часто протекает бессимптомно, за исключением кист больших размеров. У молодых женщин причиной возникновения кист могут быть хронические воспалительные процессы внутренних половых органов. Также опухолевидные процессы являются следствием гормонального дисбаланса. Такие кисты при правильном комплексном лечении подвергаются обратному развитию, но если этого не происходит через 3 мес, показано оперативное лечение [1, 3].

Особую опасность представляют кисты на «ножке». При перекруте «ножки» кисты возникает некроз, что требует срочного оперативного лечения. После удаления кисты яичника и нормализации гормонального фона возможны беременность и роды [2–4].

Цель исследования: изучение клиники, морфологии и концентрации гормонов плазмы крови у женщин с опухолевидными процессами яичников, выявленными на профосмотрах и после оперативного лечения по поводу осложнений, а также изменение гормонального фона после проведенного консервативного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 345 женщин в возрасте от 21 до 35 лет, которым диагноз установлен во время профосмотра и подтвержден УЗИ, и женщины, которые экстренно были прооперированы в связи с осложнениями (перекрут «ножки» кисты или разрыв кисты). Фолликулярные кисты были у 68 пациенток, кисты желтого тела – у 242, эндометриoidalные кисты – у 35. В качестве контроля обследованы 30 женщин аналогичного возраста, проходивших профилактическое обследование.

Материалом морфологического исследования послужили фрагменты яичников, полученные при резекции или удалении у 90 женщин в возрасте от 21 до 35 лет. Операции

этим женщинам проводили в связи с разрывом или перекрутом «ножки» кисты яичника. Гистологическое исследование при помощи световой микроскопии проводили по стандартной методике с окрашиванием гематоксилином и эозином. Фотографирование осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе OLYMPUS CX 41. Электронно-микроскопическое исследование проводили на микроскопе ПЭМ-125.

Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартной методике с использованием парафиновых блоков и реактивов компании DAKO с моноклональными антителами к эстрогену (*Er*) α Clone SP1 и прогестерону (*Pr*) Clone PgR636 на аутоштейнере фирмы DAKO. Оценку уровня экспрессии *Er* и *Pr* проводили с учетом интенсивности окраски и распределения рецепторов в процентном эквиваленте по схеме: негативный уровень экспрессии – менее 10%, слабый – 10–45%, умеренный – 46–75%, выраженный – 76–100%.

Концентрацию гормонов в плазме крови исследовали у 110 из 345 пациенток и 30 здоровых женщин методом ИФА (иммуноферментный анализ) на спектрофотометре с использованием коммерческих наборов реагентов фирмы «Bio Rad» (США), фирмы ООО Xema Medica Co.Ltd, паспорт контроля качества – Quality control data sheet № 204/803. Использовали также автоматизированную иммунохемилюминисцентную аналитическую систему «IMMU-LITE-1000» (США) лаборатории центра «ПРАЙМЕР». Определяли уровни гонадотропных гормонов – ФСГ, ЛГ, коэффициенты соотношения ЛГ/ФСГ, пролактин; половых стероидных гормонов – прогестерон, тестостерон, эстрадиол; надпочечниковых гормонов – кортизол, соматотропный гормон. Кровь для исследования брали на 6–7-е и 22–23-и сутки менструального цикла.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фолликулярная киста образуется из неразорвавшегося фолликула в яичнике, из которого в норме должна была выйти яйцеклетка. Но это не произошло вследствие гормональных или воспалительных нарушений.

При сборе анамнеза, фолликулярные кисты у женщин, которым диагноз был установлен во время профосмотра, сопровождаются нарушением менструального цикла, пациентки, которые поступили в стационар с осложнением (перекрут «ножки» кисты или разрыв кисты) клинически проявлялись резкой болью внизу живота, не связанными с менструальным циклом, чаще при физической нагрузке или сексуальной активности, тошнотой, рвотой, задержкой стула и газов.

Ткань фолликулярной кисты, взятой во время операции макроскопически, как правило, представляла полостное образование диаметром от 1,5 до 8 см, содержала под утолщен-

ной плотной белесоватой белочной оболочкой большое количество мелких (до 1 см в диаметре) кист, содержащих полупрозрачную жидкость или в редких случаях кровь, когда происходили кровотечения в полость кисты, что является показанием к резекции. Микроскопически в этих случаях обращает на себя внимание резкое утолщение белочной оболочки, фиброз коркового слоя яичника. Выстилка одним или несколькими рядами разнообразных по форме клеток гранулезы, часто лютеинизированных, которые в свою очередь окружены слоем лютеинизированных клеток тека-ткани. В ряде случаев клетки гранулезы были частично или практически полностью десквамированы.

При иммуногистохимическом исследовании обратило на себя внимание практически полное отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена в ядрах гранулезы и в клетках theca interna, в то время как рецепторы прогестерона продолжают экспрессироваться в клетках гранулезы в умеренном количестве (51%).

Электронно-микроскопическое исследование фолликулярных кист позволяет предположить, что все ткани кист – это проявление одного и того же патологического процесса, так как обнаруживаются клетки с общей ультраструктурой. Присутствие разных по степени зрелости форм фибробластов тека-ткани свидетельствует о незавершенности процесса формирования кист и может рассматриваться как один из факторов, способствующих появлению новых кист. Можно предположить, что процесс кистообразования имеет стадийность – начиная с формирования единичных фолликулярных кист, трансформируется в синдром овариальной дисфункции. Выраженное распространение дистрофических и деструктивных изменений в стенках кист, по нашему мнению, является весьма неблагоприятным фактором в динамике развития кист, так как создает условия для некроза и присоединения инфекции. Своевременная диагностика и консервативная терапия неосложненных кист позволяет избежать появления осложнений и хирургического лечения, которые наносят существенный вред здоровью женщины.

Клинические проявления неосложненных кист желтого тела чаще всего не характерны, за исключением нарушений менструального цикла. При осложненных кистах желтого тела (перекрут «ножки» кисты или разрыв кисты) клиника ничем не отличается от клиники осложненных фолликулярных кист.

Макроскопически кисты желтого тела имели размеры около 3–5 см в диаметре, были единичными, имели желтое окрашивание стенки и содержимое светло-желтого либо красного цвета при кровоизлияниях.

Микроскопически фиброзная стенка кисты выстлана слоем гранулезолютеиновых клеток. В большинстве случаев в полости кисты, а также в стенке обнаруживались кровоизлияния. Отмечалась геморрагическая инфильтрация коркового слоя яичника, скопление фибрина, отек, полнокровие сосудов, лейкоцитоз и иногда очаговая, преимущественно периваскулярная нейтрофильная инфильтрация. Патогенетическим моментом в возникновении кист желтого тела является нарушение крово- и лимфообращения в желтом теле, что приводит к накоплению жидкости в его просвете, так называемом ядре.

Описанные изменения свидетельствуют о том, что образование кист желтого тела является следствием дегенеративных изменений в яичнике и финалом их может стать более или менее выраженный фиброз с резкой деформацией органа.

При иммуногистохимическом исследовании в ткани яичников при кистах желтого тела отсутствовала экспрессия рецепторов эстрогена в ядрах гранулезы и в клетках theca interna. Экспрессия рецепторов прогестерона определялась в этих структурах в виде высокой экспрессии (70–80%).

Эндометриоидная киста – формируется вследствие функционирования эндометриоидной гетеротопии в корковом слое яичника во время каждой менструации, что приводит к образованию кистозной полости с геморрагическим содержимым и последующей постепенной глубокой инвагинацией в строму яичника. При микроперфорации стенок кисты формируются множественные спайки с окружающими тканями.

Клинически эндометриоидная киста у всех нами обследуемых пациенток сопровождалась циклической болью внизу живота, иногда с перитонеальными явлениями, связанными с микроперфорацией кист. Ткань эндометриоидной кисты, взятая во время операции, макроскопически представляла возвышающееся над поверхностью яичника полостное образование синюшного или коричневатого цвета диаметром 1,5–5 см. На разрезе полость имела гладкие, реже шероховатые, стенки коричневого цвета с очаговыми сращениями, которые эту полость деформировали. Содержимое эндометриоидных кист имело либо красный цвет и жидкую консистенцию (свежая кровь), либо представляло собой коричневого цвета замазкообразную массу («шоколадная киста»).

Микроскопически эти кисты имели толстую фиброзную стенку, выстланную цилиндрическим или кубическим эндометриальным эпителием, под которым обнаруживались в различном количестве эндометриальные стромальные клетки, полнокровные сосуды, единичные железы. Строма инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами, реже нейтрофильными гранулоцитами.

По сравнению с фолликулярными кистами и кистами желтого тела наиболее выражены изменения склеротического характера. Важной характеристикой эндометриоидных кист является присутствие в их стенках большого количества эндометриальных стромальных клеточных элементов. Как и при световой микроскопии, при изучении ультраструктуры были отмечены многочисленные клетки хронического воспаления с периодическими обострениями, морфологическим эквивалентом которых являются следы старых и свежих кровоизлияний.

Выстилка эндометриоидных кист при иммуногистохимическом исследовании характеризовалась высокой экспрессией рецепторов эстрогена (82%) и низким уровнем экспрессии рецепторов прогестерона (30%).

Результаты гормональных исследований свидетельствуют, что у пациенток с опухолевыми процессами, как осложненными, так и неосложненными, наблюдались значительные различия в показателях большинства гормонов в плазме крови, по сравнению со здоровыми женщинами.

При исследовании концентрации гормонов установлено, что при фолликулярных кистах отмечен сниженный уровень прогестерона, а уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола был повышен, показатели кортизола, пролактина, тестостерона, СТГ – существенно не отличались от нормы.

Изучая гормональный фон у женщин с кистами желтого тела, как осложненных, так и неосложненных, наблюдалось снижение уровня эстрадиола в первую фазу цикла, а во вторую фазу соответствовал нормальным показателям. Уровень ЛГ и ФСГ был снижен, как в первую, так и во вторую фазы. Концентрация прогестерона была выше нормы, а показатели кортизола, пролактина, тестостерона, СТГ – существенно не отличались от показателей здоровых женщин.

Гормональный уровень изучали у пациенток с осложненными и не осложненными эндометриоидными кистами. Отмечалось повышение уровня ФСГ и эстрадиола, снижались уровень прогестерона и ЛГ, а уровень кортизола, тестостерона, СТГ, пролактина оставался в пределах нормы.

При изучении показателей гормонов в плазме крови у пациенток с различными кистами после хирургического ле-

чения выявлено, что после удаления фолликулярных кист наблюдался сниженный уровень прогестерона, ФСГ, ЛГ, СТГ. Уровень эстрадиола, наоборот, был повышен, а кортизол, пролактин, тестостерон оставались на прежнем уровне. После хирургического удаления кист желтого тела отмечалось снижение уровня эстрадиола, тестостерона, СТГ, ЛГ; уровень прогестерона повышался, а кортизола, пролактина, ФСГ – существенно не изменялся. После удаления эндометриоидных кист отмечено повышение уровня ФСГ, эстрадиола; снижение уровня прогестерона, ЛГ, тестостерона, СТГ, а уровень кортизола и пролактина оставался в пределах нормы.

Таким образом, после хирургического удаления различных функциональных кист яичников у многих женщин наблюдается нормализация показателей гормонов и они приближаются к уровню показателей здоровых женщин. Однако почти у половины пациенток через 3–6 мес вновь обнаруживаются нарушения, аналогичные нарушениям до хирургического лечения, которые в 24% случаев приводят к рецидиву заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления неосложненных функциональных кист яичников у женщин репродуктивного возраста нередко недостаточно выражены. Поэтому с целью раннего выявления этих кист необходимо проведение целенаправленного обследования женщин с тщательным изучением анамнеза, УЗИ, гормональных и других методов исследования. При осложненных кистах (перекрут «ножки» кисты или разрыв кисты) клиника характеризуется симптомами «острого» живота. Такие больные подлежат срочному хирургическому лечению, которое нередко отрицательно влияет на репродуктивное здоровье женщины, не предотвращает рецидива заболевания.

2. Морфологические признаки свидетельствуют о едином патогенезе функциональных кист – нарушениях в системе гипоталамус–гипофиз–яичники и о стадийности их развития.

3. Иммуногистохимическое исследование является важным диагностическим тестом, отражающим состояние рецепторного аппарата яичников при различных функциональных кистах, может способствовать разработке адекватных принципов гормональной терапии в качестве основного или вспомогательного метода лечения, а также профилактики осложнений и прогнозирования рецидивов заболевания.

4. Гормональные исследования показали, что у пациенток с функциональными кистами, как осложненными, так и неосложненными, наблюдались значительные различия в показателях большинства гормонов в плазме крови, по срав-

нению со здоровыми женщинами. В ближайшее время после хирургического удаления различных функциональных кист яичников у многих женщин наблюдается нормализация показателей гормонов и они приближаются к уровню показателей у здоровых женщин, но почти у половины пациенток через 3–6 мес вновь обнаруживаются дисгормональные нарушения, аналогичные нарушениям до хирургического лечения, которые в 24% способствуют возникновению рецидива заболевания.

Клініка, морфологія і особливості гормонального фону при ускладнених і неускладнених пухлиноподібних процесах яєчників

А.М. Рибалка, Я.А. Єгорова, В.О. Заболотнов, І.О. Хомуленко

Наведені особливості клініки, морфології та гормонального фону при різних ускладнених та неускладнених пухлиноподібних процесах яєчників у 110 жінок: з фолікулярними кістами – 31, кістами жовтого тіла – 63, ендометріюїдними кістами – 16. Проведено клінічне, імуногістохімічне дослідження, оцінено рівень експресії Ер та Пр. Надані рекомендації з профілактики та лікування цієї патології.

Ключові слова: пухлиноподібні процеси яєчників, клініка, морфологія, гормональний фон, ускладнення.

The clinic, morphology and features of the hormonal background of the complicated and uncomplicated tumoreminent processes of the ovaries

A.N. Rybalka, Y.A. Egorova, V.A. Zabolotnov, I.A. Homulenko

Given the specific features of clinical, morphological and hormonal background at various complicated and uncomplicated tumor similar processes of the ovaries in 110 women: with follicular bones-31, bones of the yellow body-63, endometrium bones-16. Held clinical, immunohistochemical study, evaluated the level of expression of Er and Pr. given recommendations on prevention and treatment of this pathology.

Key words: neoplastic processes in ovaries, clinical picture, morphology, endocrine profile, complications.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстренных состояниях в гинекологии. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1997. – 176 с.
2. Вербенко А.А. Апоплексия яичника. – М.: Медицина, 1970. – 78 с.
3. Пауэрстейн К.Дж. (ред.) Гинекологические нарушения. – М.: Медицина, 1985. – 341 с.
4. Рыбалка А.Н., Заболотнов В.А. Онкологическая гинекология. – Симферополь, 2006. – 616 с.
5. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Пшеничникова Т. Я. и др. Практическое руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Русфармамед, 1995. – 385 с.
6. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки), ч. 1. – К., 2003. – 568 с.

Стан фето- і ембріогенезу у вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією

Е.Л. Торянік, В.В. Гнатюк

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

У роботі проведено вивчення стану ембріо- та фетогенезу у вагітних самиць щурів. Визначено, що артеріальна гіпертензія у вагітних самиць щурів сприяє збільшенню перед- і післяімплантаційної загибелі плодів, зменшенню маси плодів, маси та діаметра плаценти, збідненню глікогеном проміжної і лабіринтної зон.

Ключові слова: вагітність, артеріальна гіпертензія, фетогенез, ембріогенез.

Основною причиною смерті немовлят в Україні залишаються патологічні стани, що виникають в перинатальний період [2–4]. Понад 40–50% випадків перинатальної патології та смертності пов'язані або зумовлені передчасними пологами. З кожним роком зростає число дітей з масою тіла при народженні до 1000 г, їх частка коливається від 5 до 17%. За даними ВООЗ, щороку в світі народжуються 9,1 млн таких дітей [11]. Слід зазначити, що показники перинатальної смертності та захворюваності недоношених новонароджених у багато разів вище, ніж серед доношених дітей. Так, серед недоношених перинатальна смертність вища в 33 рази, мертвонароджуваність – у 8–13 разів, а рання неонатальна смертність – в 17 разів, ніж серед доношених [7, 10].

Якими б не були етіопатогенетичні аспекти ускладнень перебігу вагітності, кінцевим результатом буде страждання плода. Тому сучасна акушерська стратегія зниження перинатальної захворюваності та смертності ґрунтується на вивченні та ранньому запобіганні факторам, що несприятливо впливають на його розвиток в антенатальний період онтогенезу [1, 5, 9, 13].

Метою даної роботи стало вивчення стану фето- і ембріогенезу у вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення стану ембріо- та фетогенезу у вагітних самиць щурів проводили дослідження згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [6]. Фетоплацентарний комплекс визначали за кількістю запліднених і вагітних самиць щурів, місць імплантації, кількістю мертвих та живих плодів, масою та діаметром плаценти, морфометричними показниками плаценти.

Вагітні самиці щурів були розподілені на 2 групи (по 10 самиць в кожній): перша група – самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності (контроль) та друга група – вагітні самиці щурів з артеріальною гіпертензією. Останню групу отримували з розплідника лабораторних тварин «Біомодельсервіс» м. Київ.

У період акліматизації після доставки з розплідника (2 тиж) і протягом експерименту щури знаходилися у віварії за температури 20–25 °С, при вологості повітря не більше 50%, природному світловому режимі «день-ніч», в стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні. Евтаназію вагітних самиць щурів проводили методом декапітації під ефірним наркозом на 20-й день вагітності. Після лапаротомії з рогів матки вилучали плоди, проводили фотометрію. Біометричні параметри плодів пізнього антенатального періоду (20-й день внутрішньоутробного розвитку) визначали за показниками їх маси та краніокаудального розміру (ККР). Для об'єктивізації отриманих даних інтенсивність відкладення

глікогену у різних шарах плаценти оцінювали за бальною системою (напівкількісний метод): 0 балів – відсутність глікогену, 1–2 бали – незначна кількість глікогену, 3 бали – помірна кількість глікогену, 4 бали – інтенсивне забарвлення структур. За допомогою морфометрії (окуляри x15 з сіточкою, одиниця розподілу 0,01 мм) визначали відносні розміри децидуальної оболонки, тофоспонгіуму та лабіринту. Для виявлення глікогену та фібриноїду зрізи обробляли Шифф-періодною кислотою. Мікроскопічне дослідження препаратів проводили під мікроскопом «Біам Р-12» (Росія).

Усі втручання та знеживлення тварин проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986 р. зі змінами, внесеними у 1998 р.) та ухвали першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням пакету статистичного аналізу електронних таблиць Exell. Розраховували середні значення показників та стандартну помилку (Sx). Вірогідність різниць поміж середніми визначали за критерієм t-Стюдента [8, 12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені нами дослідження (табл. 1) виявили, що наявність артеріальної гіпертензії у вагітних самиць щурів не відображалась на кількості запліднених та вагітних самиць щурів, про що свідчить індекс вагітності. Однак кількість на одну самицю жовтих тіл вагітності, місць імплантації мали тенденцію до зменшення у вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією. Останнє мало підтвердження у збільшенні кількості мертвих плодів (0,24 – у контролі та 0,5 – у дослідній групі). Відповідно вищою була передімплантаційна загибель (14,3% і 16,1% відповідно) та післяімплантаційна загибель плодів (5,06% – у контролі та 5,95% – у дослідній групі). Помітно, хоча статистично і недостовірно ($p > 0,05$), зменшувалась маса плодів, краніокаудальний розмір плодів, маса і діаметр плаценти (див. табл. 1).

Морфометричні показники плаценти вагітних самиць щурів свідчили про те, що артеріальна гіпертензія практично не впливала на ширину децидуальної зони, ширину проміжної зони, але зменшувала ширину лабіринтної зони та збіднювала глікогеном проміжну і лабіринтну зони ($p < 0,05$) (табл. 2).

Отримані нами в експерименті результати узгоджуються з даними клінічних спостережень про те, що у вагітних, які хворіють на гіпертонічну хворобу, нерідко спостерігаються викидні, передчасне переривання вагітності, народження дитини з малою масою [5, 9, 10].

ВИСНОВКИ

1. Артеріальна гіпертензія у вагітних самиць щурів сприяє збільшенню перед- і післяімплантаційної загибелі плодів, зменшенню маси тіла плодів, маси та діаметра плаценти.
2. У самиць щурів з артеріальною гіпертензією в період вагітності збіднюється глікогеном проміжна і лабіринтна зони.

Таблица 1

Стан репродуктивной функции и фетоплацентарного комплекса у самок щуров с артериальной гипертензией ($X \pm Sx$, $n=10$)

Групи	Показники														
	Кількість запліднених самок	Кількість вагітних самок	Індекс вагітності, %	Кількість на одну самку				Передімплантаційна загибель, %	Післяімплантаційна загибель, %	Загальна ембріональна смертність, %	Маса плодів, г	Краніокаудальний розмір плодів, мм	Маса плаценти, г	Діаметр плаценти, г	Плацентарно-плідний коефіцієнт
				Жовтих тіл вагітності	Місць імплантації	Мертвих плодів	Живих плодів								
Самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності	20	18	90	8,78±0,51	7,44±0,41	0,24±0,01	6,94±0,38	14,3	5,06	17,3	2,15±0,06	29,3±0,40	0,52±0,01	12,7±0,89	0,25
Вагітні самиці щурів з артеріальною гіпертензією	20	18	90	8,06±0,6	7,18±0,43	0,5±0,03	6,83±0,43	16,1*	5,95*	19,4*	2,03±0,04	29,3±0,36	0,50±0,01	12,5±0,23	0,24

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

Таблица 2

Морфометричні показники плаценти вагітних самок щурів з артеріальною гіпертензією ($X \pm Sx$, $n=10$)

Группы	Показники				
	Ширина децидуальної оболонки, мм	Ширина проміжної зони, мм	Ширина лабиринтної зони, мм	Вміст глікогену в проміжній зоні, бал	Вміст глікогену у лабиринтній зоні, бал
Самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності (контроль)	0,27	0,48	2,60	3,50	3,75
Вагітні самиці щурів з артеріальною гіпертензією	0,25	0,48	2,44*	3,20*	3,40*

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

Состояние фето- и эмбриогенеза у беременных самок крыс с артериальной гипертензией Э.Л. Торяник, В.В. Гнатюк

В работе проведено изучение состояния эмбрио- и фетогенеза у беременных самок крыс. Определено, что артериальная гипертензия у беременных самок крыс способствует увеличению пред- и постимплантационных потерь, уменьшению массы тела плодов, массы и диаметра плаценты, обеднению гликогеном промежуточной и лабиринтной зон.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, фетогенез, эмбриогенез.

Feto-state and embryogenesis in pregnant female rats with arterial hypertension E. Toryanik, V. Gnatuk

We studied the state of embryos and fetogenesis pregnant female rats. It was determined that hypertension in pregnant female rats increases the pre- and postimplantation losses, reductions in fetal weight, placental weight and diameter, glycogen depletion of the intermediate and labyrinthine zones.

Key words: pregnancy, hypertension, fetogenesis, embryogenesis.

ЛІТЕРАТУРА

- Афанасьева Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.
- Гайдаев Ю.О. Дослідження демографічних процесів та проблем системи охорони здоров'я України / Ю.О. Гайдаев // Укр. Медичний журнал. – 2007. – Т. 61, № 5. – С. 3–8.
- Гойда Н.Г. Репродуктивне здоров'я: стратегія, принципи, ук-

- раїнський досвід / Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка, М.С. Єнікеева // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 31–34.
4. Загальний огляд медико-демографічної ситуації та аналіз тенденцій у сфері охорони здоров'я за останні п'ять років (2000–2006 рр.) / Д. Д. Айстраханов, М.В. Банчук, І.І. Волинкін [та ін.] // Україна. Здоров'я нації. – 2007. – № 3–4. – С. 7–15.
5. Запорожан В.Н. Эмбриология, тератология и основы репродукции человека / В.Н. Запорожан, В.К. Напхань, Е.Л. Холодкова. – Одесса: Одес. Гос. Мед. ун-т, 2000. – 378 с.
6. Експериментальне вивчення ембріотоксичності дії лікарських засобів / Т.Ф. Бишовець, В.С. Даниленко, А.В. Матвієнко та ін. / Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації: за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 115–138.
7. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 3–5.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel /

- С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: «МОРИОН», 2000. – 320 с.
9. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 209 с.
10. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–65.
11. Стрижаков А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 224 с.
12. Хабриев Р.У. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармацевтических веществ / Р.У. Хабриев. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349–354.
13. Храмова Л.С. Профилактика неблагоприятных перинатальных исходов у беременных группы высокого риска развития гестоза и синдрома задержки роста плода / Л.С. Храмова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 4. – С. 46–50.

НАШИ ПРАВИЛА:

из букв в помеченных клетках сложите ключевое слово и пришлите на адрес редакции на открытке с пометкой «КОНКУРС КРОССВОРДОВ», ЗЖ №6 или на электронную почту редакции office@zdr.kiev.ua

до 30 сентября 2011 г. (по почтовому штемпелю).

По телефону, факсу и другими способами ответы не принимаются. Не забудьте указать свои имя, фамилию и точный адрес.

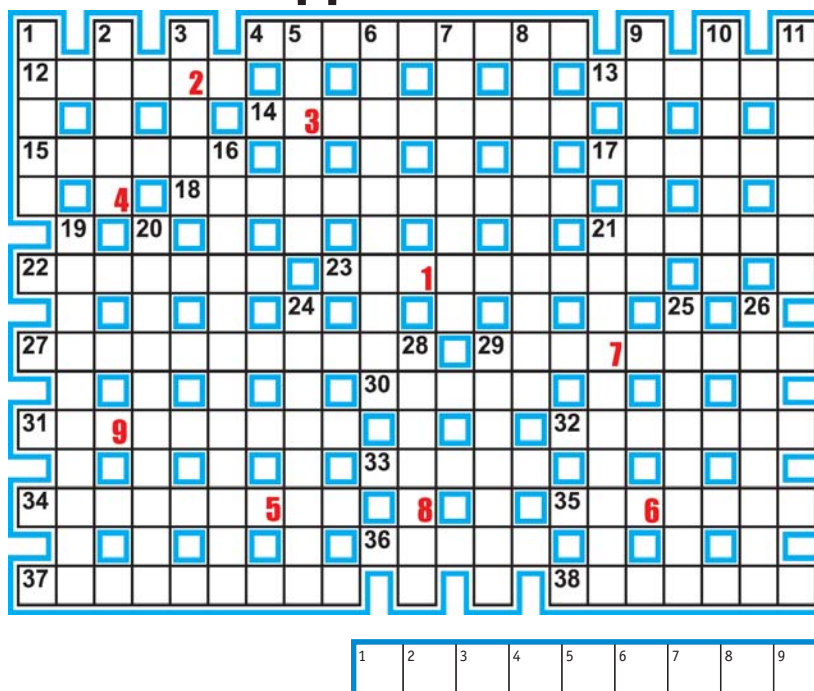
Победители конкурса кроссвордов опубликованного в журнале «Здоровье женщины» №4/2011

1. Литвинова Н.О., г. Киев
2. Сафонов А.О., г. Симферополь
3. Григоренко А.А, г. Днепропетровск
4. Павленко В.К., г. Киев
5. Дзюба Е.Н., г. Донецк.

Первые пять счастливлчиков, кто правильно разгадает кроссворд, получат приз – банное полотенце



КРОССВОРД



ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

4. Действенный способ борьбы с лишним весом.
12. Перманентный макияж.
13. «Кудрявое» дерево. Её ягоды полезны при многих заболеваниях, помогут они справиться с токсикозом и будущим мамам. Для этого надо растереть 2 чайные ложки ягод с сахаром и есть при тошноте.
14. Визуальные тест-полоски предназначенные для определения наличия сахара в моче.
15. Тёмно-бурая маслянистая жидкость со специфическим запахом. Применяется в виде свечей и тампонов при воспалительных заболеваниях органов малого таза.
17. Гимнастическая перекладина.
18. Заболевание центральной нервной системы, характеризующееся сложными расстройствами сна.
21. Белокровие.
22. Детский врач.
23. То, что происходит с грудью и животом у некоторых женщин после родов.
27. Хождение во сне.
29. Доктор по женской части.
30. Медицинская кисея.
31. Антибактериальные вещества белковой природы, продуцируемые некоторыми штаммами палочки чумы, угнетающие рост других штаммов того же вида, а также псевдотуберкулезной палочки.
32. Воспаление слизистой оболочки влагалища.
33. Припухлость на месте ушиба.
34. Пролив соединяющий Средиземное море и Атлантический океан.
35. Полуобморочное состояние.
36. Яд этой змеи широко используется в медицине.
37. Русский народный шипковый инструмент.
38. Плоды стручкового красного перца.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Неродной отец, муж матери.
2. Жидкий металл. Используется в термометрах.
3. Радиоактивный инертный газ. Эффективно применяются в ваннах при лечении гинекологических заболеваний, а также болезней мочеполовой сферы.
5. Взвешенные в атмосфере продукты конденсации водяного пара, видимые на небе с поверхности земли.
6. Общее название мистических учений, занимающихся сверхъестественными силами и явлениями.
7. Посмертное вскрытие и исследование тела, в т.ч. внутренних органов.
8. Вдыхание.
9. Лекарственное или косметическое средство, которое оказывает стягивающее воздействие или ограничивает выработку жидкостей.
10. Женские половые железы.
11. Злая, язвительная насмешка.
16. Род грамположительных анаэробных неспорообразующих молочнокислых бактерий. Основная обитательница влагалища.
19. Еда каннибалов.
20. Часть рецепта с указанием способа употребления лекарства (уменьш.).
21. Чтиво.
24. Название реки в Канаде. Синоним «невообразимо богатого месторождения, источника огромных благ».
25. Огородное растение, пряно-вкусовой овощ.
26. Свободный мужчина.
28. Уход за пальцами и ногтями рук.
29. Виноградный сахар.

- Зупиняє розвиток епізоду
- Швидко знімає симптоми
- Захищає від рецидивів та передачі



ВАЛЬТРЕКС™
ВАЛАЦИКЛОВІР

**Максимальна ефективність
і захист при герпесі^{1, 2, 3}**

1. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily Valacyclovir to Reduce the Risk of Transmission of Genital Herpes. NEJM 2004;350:11-20.
2. Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, et al. A large-scale placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valacyclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Archives of Internal Medicine 1996; 156:1729-1735.
3. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob. Agents Chemother. K.R. Beutner, D.J. Friedman, C. Forszpaniak, P.L. Andersen and M.J. Wood 1995, 39:1546-1553.



Інформація для фахівців охорони здоров'я. Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить 500 мг валацикловіру. Відпускається за рецептом лікаря. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Звертати в недоступному для дітей місці. Для лікування генітального герпесу Вальтрекс застосовують: по 1-й таблетці 2 рази на день – протистом 5-10 днів при першому епізоді та 3-5 днів при рецидивах. Протипоказання: Вальтрекс протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до валацикловіру, ацикловіру або будь-якого компоненту Вальтрексу. Застосування у дітей: Вальтрекс дозволено до застосування у дітей з 12 років. Дані про застосування Вальтрексу під час вагітності обмежені, тому при лікуванні вагітних Вальтрекс повинен застосовуватися лише тоді, коли потенційна користь від лікування перевищує можливий ризик для плода. Під час грудного вигодовування рекомендується призначати Вальтрекс з обережністю. Хворим з порушенням функції нирок валацикловір призначають з обережністю. Режим дозування залежить від кліренсу креатиніну та показань. Можливі побічні реакції: головний біль, нудота, запаморочення, задишка, висип, включаючи явища фотосенсибілізації; рідко – запаморочення, сплутаність свідомості, галюцинації, дискомфорт у животі, блювання, діарея, свербіж, порушення функції нирок; дуже рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія, збудження, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні розлади, конвульсії, енцефалопатія, кома, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, гостра ниркова недостатність, біль у нирках, збільшення рівня печінкових функціональних тестів. Будь-яких клінічно значущих форм взаємодії з іншими лікарськими засобами виявлено не було. З обережністю слід призначати Вальтрекс одночасно з препаратами, що знижують каналцеву секрецію. У випадку передозування пацієнти повинні знаходитися під ретельним медичним наглядом. Гемодіаліз може вважатися оптимальним способом лікування симптоматичного передозування.

Для отримання додаткової інформації звертайтеся до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 03038 м. Київ, вул. Лінійна, 17, тел.: (044) 585 51 85, факс: (044) 585 51 86. www.gsk.com



ДІОФЛАН / РОЗВ'ЯЗУЄ ПРОБЛЕМИ З СУДИННОЮ СИСТЕМОЮ

Регістраційне посвідчення № UA/10773/01/01 від 13.10.2010 р.



ДІОФЛАН – системний (пероральний) ангіопротектор, комплексного механізму дії, що складається з мікронізованої фракції діосміну та гесперидину, забезпечує високу терапевтичну ефективність при лікуванні всіх стадій хронічної венозної недостатності (ХВН) – від ранніх проявів до трофічних виразок

- комплексний механізм дії, що впливає на всі ланки розвитку ХВН*
- ефективність в профілактиці розвитку ХВН*
- висока біодоступність препарату, завдяки мікронізованій фракції діосміну та гесперидину**

* Consilium Medicus том 04/№4/2005 Сучасні флебопротектори Богачев В. Ю.

** Інструкція препарату

Інформація виключно для лікарів і фармацевтів.



Додаткова інформація по продукту

0 800 307 000*

* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей

 **ARTERIUM**