

# Здоровье женщины

ISSN 1992-5921

№7 (83) '2013

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:  
ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ  
ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО  
ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН** 14

**КВАНТ 4 – НОВАЯ КАЧЕСТВЕННАЯ  
И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ  
ДНК-ДИАГНОСТИКА ОСНОВНЫХ  
ТИПОВ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ  
ЧЕЛОВЕКА В УКРАИНЕ** 32

**НЕТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ  
ИНДУКЦИИ РОДОВ** 72

**ВАЗОМОТОРНЫЙ РИНИТ  
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
И ЛЕЧЕНИЯ** 100

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ  
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ  
ФОРМ ПЛАЦЕНТАРНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ** 114

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ  
К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОГО  
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО  
БЕСПЛОДИЯ** 171

**Гинипрал**  
гексопреналин

Селективный  $\beta_2$ -симпатомиметик для расслабления мускулатуры матки

**Сохраним  
новую жизнь**

Эффективен при:

- преждевременных родах
- профилактике невынашиваемости<sup>1</sup>

Снижает частоту перинатальных осложнений<sup>2</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Гинипрал.  
2. О. В. Макаров, П. В. Колос, А. Б. Дреник, Р. Н. Титашова, Ю. Н. Воронцов. Пути профилактики перинатальной заболеваемости и смертности при вагинальном беременности. Вестник РГМУ, 2003, №4, с. 70-75.



Действующее вещество. Негормональное. Вакосинтетический. Кольца для приготовления р-ра для инфузий - 1 амб. по 5 мл содержит 0,002 мг гексопреналина сульфата, р-р для инъекций - 1 амб. по 2 мл содержит 0,01 мг гексопреналина сульфата, таблетки - 1 таб. содержит 0,5 мг гексопреналина сульфата. Фармакологическая группа. Симпатомиметик, утералитический. Активность матки. Код АТХ G02D A02. Показания. Таблетки. Угроза преждевременных родов. Формы для в/в применения: 1. Острый токсикоз. Торжественные роды с выделением крови во время родов. 2. Массивный токсикоз. Торжественные преждевременные роды с выделением крови. 3. Длительный токсикоз. Профилактика преждевременных родов. Индукция родов до, во время и после Чрезв-операции. Фармакологические свойства. Гинипрал является селективным  $\beta_2$ -симпатомиметиком, который расслабляет мускулатуру матки. Под воздействием Гинипрала уменьшается частота и интенсивность сокращений матки. За счет слабой  $\beta_1$ -симпатомиметической активности Гинипрала наблюдается незначительное воздействие на сердечную деятельность и кровяное давление беременной и плода. Побочные реакции. Головная боль, тревожность, тремор, повышенное потоотделение, тахикардия, гипотензивное, незначительное увеличение ЧСС, снижение периферической резистентности сосудов, понижение систолического давления и снижение диастолического давления, что приводит к повышению пульсового давления. Возможны отеки конечностей, повышение кровяного давления. Противопоказания. Противопоказано применение при беременности. Противопоказано применение при сахарном диабете. Категория отпуска. По рецепту. Р. С. МЗ Украины. №19245-01/01. №19245-02/01. №19245-03/01 от 05.03.10. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников.

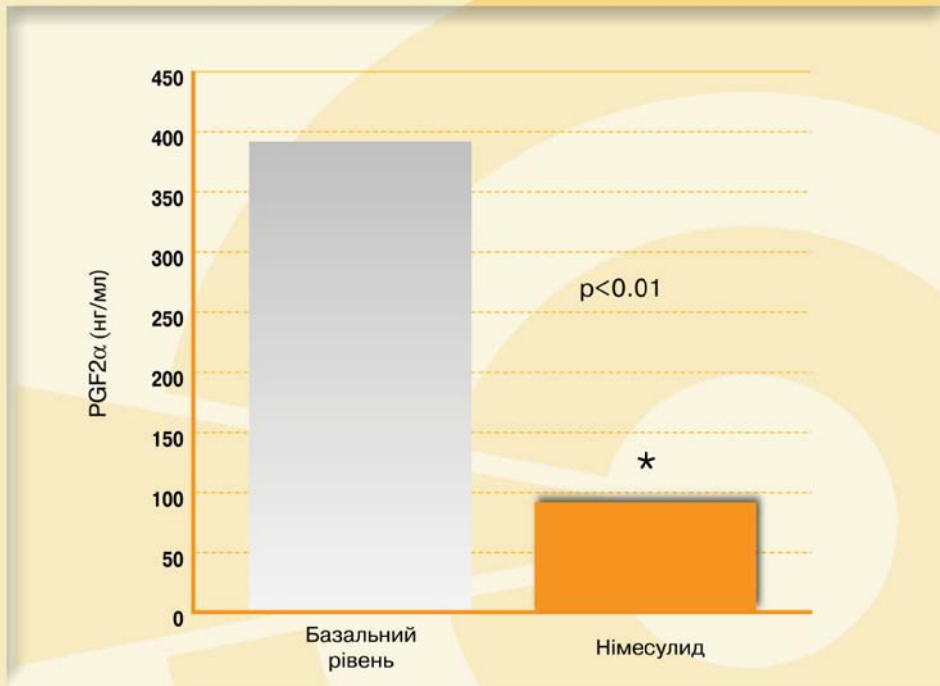
ООО «Тakeda Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929, www.takeda.ua.



# німесулід Німесил®

- 30 саше з гранулятом для приготування суспензії
- 100 мг в кожному саше по 100 мг два рази на добу
- курс лікування до 15 днів

## Зменшення концентрації $PGF2\alpha$ в менструальних виділеннях на фоні лікування німесулідом



*Первинна дисменорея*

**Більше ніж 1400 пацієнток у клінічних дослідженнях підтвердили високу ефективність німесулідом в зменшенні болю при первинній дисменореї. \***

\* Bianchi M, Ehrlich GE, Facchinetti F, et al. Clinical applications of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainsford KD, editor. Nimesulide. Actions and uses. Basel: Birkhäuser, 2005. pp.245-313  
Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L, et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind study versus diclofenac. Drugs Today 2001;37(Suppl B):39-45  
Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhea? Drugs Today 2001;37(Suppl B):31-8

**Інформація про лікарський препарат для фахівців охорони здоров'я та співробітників аптек.**

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби.

**Показання.** Лікування гострого болю. Первинна дисменорея.

**Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесулідом або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції, які мали місце в минулому (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце у минулому. Виразка шлунка чи дванадцятипалої кишки у фазі загострення, рецидивуючі виразки чи кровотечі у травному тракті, цереброваскулярні кровотечі або інші ураження, які супроводжуються кровотечами. Тяжкі порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Тяжка ниркова недостатність. Печінкова недостатність. Діти віком до 12 років. Третій триместр вагітності та період годування груддю. Підвищена температура тіла та грипоподібні симптоми, підозра на гостру хірургічну патологію. Не застосовувати одночасно з іншими препаратами, що потенційно можуть бути причиною гепатотоксичних реакцій. Алкоголізм та наркотична залежність.

**Побічні реакції.** Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго, тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, "приливи", задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, біль у животі, диспепсія, стоматит, випороження чорного кольору, кровотечі в травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки/шлунка, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтуха, холестаза, свербіж, висип, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, нездужання, астения, гіпотермія, підвищення рівня печінкових ферментів.

**Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів а також докладну інформацію про препарат можна знайти в інструкції до медичного застосування. Перед застосування уважно прочитайте інструкцію.**



Представництво в Україні:

02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29  
тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# ПОЛІМІК®

(офлоксацин 200 мг + орнідазол 500 мг)



## Ефективне лікування мікст-інфекцій

Виробник:  
Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД  
тел.: 0(44) 495 82 88  
www.kusumhealthcare.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**ПОЛІМІК®** РП. МОЗ України № UA/7657/01/01 від 15.02.2010 р. **Склад.** 1 таблетка містить офлоксацину 200 мг та орнідазолу 500 мг. **Допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (К-30), магнію стеарат, покриття Opadry 03B53217 orange. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболочкою. **Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД, СП 289 (А), РІШКО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхиваді (Радж.), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані антибактеріальні засоби. Код АТС J01R A07. **Показання для застосування.** Лікування змішаних інфекцій, що спричинені збудниками (мікроорганізмами і найпростішими), чутливими до компонентів препарату: захворювання сечостатевої системи (гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, цистит, епідидиміт, ускладнені або рецидивуючі інфекції сечових шляхів); захворювання, що передаються статевим шляхом. **Противпоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату; підвищена чутливість до похідних фторхінолонів; епілепсія, розсіяний склероз; ураження центральної нервової системи зі зниженим судинним порогом (після черепно-мозкових травм, інсульту, запальних процесів мозку та мозкових оболонок); у пацієнтів з розривами сухожил'я після застосування фторхінолонів в анамнезі; дитячий вік; вагітність; період годування груддю. **Препарат не призначають пацієнтам з подовженням інтервалу QT, з некомпенсованою гіпокаліємією, пацієнтам, які приймають протиаритмічні засоби класу ІА (аинідин, прокарінамід) або класу ІІІ (аміодарон, соталол). Патологічні ураження крові або інші гематологічні аномалії. Побічні ефекти.** З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, абдомінальний біль, присмак металу у роті, діарея, втрата апетиту, сухість у роті, анорексія, гіпоглікемія у хворих на цукровий діабет, які отримують гіпоглікемічні препарати. З боку центральної нервової системи: збудження, запаморочення, головний біль, порушення сну (безсоння або сонливість), неспокій, тривожні стани, сплутаність свідомості, тремор, судоми, ригідність, тимчасова втрата свідомості, порушення периферичної чутливості (парестезія, порушення координації, порушення смаку, нюху, зору); порушення слуху (шум у вухах або втрата слуху), світлобоязнь, екстрапірамідні порушення, підвищення внутрішньочерепного тиску. З боку системи кровотворення: анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, еозинфілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, нейтропенія, пригнічення кістково-мозкового кровотворення. З боку нирок: порушення функції нирок; у поодиноких випадках – гострий інтерстиціальний нефрит або підвищення рівнів креатиніну сироватки крові, що може призвести до гострої ниркової недостатності, анурія, поліурія, конкременти нирок, гематурія. З боку печінки: підвищення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, лужної фосфатази, гама-глутамілтрансферази), білірубину, холестатична жовтяниця, в окремих випадках – гепатит, навіть дуже тяжкого ступеня. З боку кістково-м'язової системи: тендиніти (особливо у пацієнтів літнього віку), артралгія, міалгія, суглобовий та м'язовий біль (в окремих випадках вони можуть бути симптомами рабдоміолізу). З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж, фотосенсибілізація, набряк обличчя, набряк квінке, набряк язика і/або гортані з можливістю асфіксії, висипання після перебування під впливом інтенсивного сонячного опромінення, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла і васкуліт (в окремих випадках васкуліт може призвести до ураження шкіри, що супроводжується некролізом, можливо, також залучаються внутрішні органи). **Алергічні реакції:** анафілаксія, наприклад, тахікардія, гарячка, задишка, шок, ангіоневротичний набряк, васкулярні реакції, еозинфілія. З боку репродуктивної системи: вагінальний кандидоз. З боку дихальної системи: задишка, бронхоспазм, алергічний пневмоніт, стридор. **Фармакологічні властивості.** При багатьох змішаних інфекціях, коли присутній більш ніж один вид збудників, для повноцінного лікування необхідна комбінована терапія. У цьому випадку найефективнішою є комбінація офлоксацину і орнідазолу. Офлоксацин належить до групи фторхінолонів. Бактерицидна дія офлоксацину, як і інших фторхінолонів, зумовлена його здатністю блокувати бактеріальний фермент ДНК-гіразу. Офлоксацин має широкий спектр дії проти мікроорганізмів, резистентних до пеніцилінів, аміноглікозидів, цефалоспоринів, а також мікроорганізмів з численною резистентністю. Орнідазол – проти-протозойний та антибактеріальний засіб, похідне 5-нітроімідазолу. Активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також деяких анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides* і *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., і анаеробних коків. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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



оригінальний рослинний препарат

# ТРІБЕСТАН

Жіноче щастя має назву

• Без рецепта! •



## НЕГОРМОНАЛЬНИЙ СТИМУЛЯТОР РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

для пацієнток із:

- ✓ **Ендокринним безпліддям**  
Нормалізує менструально – оваріальний цикл<sup>1</sup>
- ✓ **Клімактеричним синдромом**  
Усуває вегетативні та психоемоційні прояви<sup>2</sup>
- ✓ **Запальними захворюваннями геніталій<sup>5</sup>**  
Активує кровообіг в статевих органах,<sup>3</sup> зміцнює імунітет<sup>4</sup>

Екстракт  
якірців  
сланких  
250 мг  
№ 60



РП МОЗ України № УА/4050/01/01 від 04.08.10

 **sopharma**  
PHARMACEUTICALS

1. Tabakova P. Clinical studies on tribulus terrestris protodioscin in women with endocrine infertility or menopausal syndrome / P. Tabakova, M. Dimitrov, B. Tashkov, First Obstetrical and Gynecological hospital «T. Kirkova», Sofia, Bulgaria, 1987. [http://www.prevedia.com/en/clinical\\_studies/study\\_ILMS.html](http://www.prevedia.com/en/clinical_studies/study_ILMS.html). 2. Негормональная терапия климактерических расстройств Е.Н. Голчук Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев Здоровье женщины №2 (48)/2010. 3. Эндокринное бесплодие и негормональные средства – современный взгляд Е. Н. Голчук1, Т. В. Герасимова Здоровье женщины №8 (64)/2011; 4. Министерство охраны здоровья Украины, Украинский центр научовой методичної інформації та патентноліцензійної роботи: Інформаційний лист фітотерапії при лікуванні альгодисменореї Чернівці, 2012. 5. Здоровье женщины № 2 (78)/2013 «Негормональная коррекция оваріальной гіпофункції запального генезу» А.Г. Корнацька, І.Б. Вовк, Г.В. Чубей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування. Показання для застосування. Для профілактики та лікування (монотерапія та комплексне) статевих розладів у чоловіків і жінок. При еректильній дисфункції чоловікам для посилення лібідо, сили і тривалості ерекції. Як монотерапія або у комплексній терапії певних форм безпліддя у чоловіків: безпліддя на базі ідіопатичної олігоастенотератоспермії (зменшення кількості і якості сперматозоїдів у виділеній спермі); безпліддя при відсутності поліпшення спермальних показників протягом одного року після операції з приводу варикоцеле; імунологічно зумовлене безпліддя. Жінкам з клімактеричним і посткастраційним синдромом з виявленими нейровегетативними і нейропсихічними проявами; при ендокринному яєчниковому безплідді. При порушенні жирового обміну (дисліпопротеїнемії) для зниження загального холестерину і ЛНЩ. Побічні ефекти. Можливі реакції підвищеної чутливості. При прийомі до їди препарат може спричинити подразнювальну дію на слизову оболонку шлунка. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник «Софарма» АТ, Болгарія.



**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ** 7 (83)/2013

**УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)  
ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ  
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»  
ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ  
ЖЕНЩИНЫ»  
АССОЦИАЦИЯ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ

**АДРЕС И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ  
И ИЗДАТЕЛЕЙ**

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

**НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598**

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

Тираж – 8000 экз.  
Периодичность издания – 10 номеров в год.  
Журнал зарегистрирован в Государственном  
комитете информационной политики, телевидения  
и радиовещания Украины. Свидетельство о  
регистрации КВ №15688-4160ПР от 08.10.2009 г.

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

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

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Ученым советом Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 7 от 11.09.2013 г.

Подписано к печати 30.09.2013 г.

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

**Фотовывод и печать**

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

- © Министерство здравоохранения Украины, 2013
- © Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика, 2013
- © ГУ «Институт педиатрии, акушерства и  
гинекологии НАМН Украины», 2013
- © Институт стратегических исследований  
МЗ Украины, 2013
- © Ассоциация перинатологов Украины, 2013
- © ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»,  
2013

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

**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ  
ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ**

**Всеукраинский научно-практический журнал**

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

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ**

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

**ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

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

**Р. А. Моисеенко**,  
доцент кафедры детской неврологии и  
медико-социальной реабилитологии НМАПО  
им. Шупика

**ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

**ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ**

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

**НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ**

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

**ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ**

И. Н. Лукавенко

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

А. А. Попильнюк

**РЕКЛАМА**

И. Арестович

**ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР**

Е. Я. Котляр

**КОРРЕКТОР**

Л. В. Сухих

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА**

А. А. Бондаренко

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

**Редакционная коллегия**

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



# СОДЕРЖАНИЕ 7 (83)/2013

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Противорецидивная терапия бактериального вагиноза у женщин<br>А.Е. Дубчак, А.Г. Корнацкая, А.В. Милевский,<br>Е.Н. Довгань ..... | 14 |
|--|----|

## НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

|   |    |
|---|----|
| Національний медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика 95 років (1918–2013 рр.) .....         | 22 |
| Соціальний проект «Картка киянина» набирає обертів .....  | 23 |
| В Киевской городской клинической больнице № 5 открыли отделение гемодиализа самого современного образца ..... | 24 |
| Международный Форум Экспертов «Рак шейки матки: актуальность проблемы и возможности профилактики» .....       | 26 |

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

|  |    |
|--|----|
| Адаптация мировых практик лечения эндометриоза в украинском социуме<br>О.П. Танько, М.В. Самойлова, Р.А. Сафонов,<br>С.И. Гайворонская, О.Ю. Машкина ..... | 27 |
| Квант 4 – нова якісна та кількісна ДНК-діагностика основних типів вірусів папіломи людини в Україні<br>С.І. Жук, А.М. Кошмеринська, О.А. Таран .....       | 32 |

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

|   |    |
|---|----|
| Пероральные препараты двухвалентного и трехвалентного железа для лечения железодефицита: клинический обзор<br>Santiago Palacios .....                                     | 35 |
| Преимущества инъекционного прогестерона в современном акушерстве (Обзор литературных данных)<br>А.В. Милевский .....  | 40 |
| Прогнозування, діагностика та розродження вагітних з синдромом затримки розвитку плода (огляд літератури)<br>О.В. Голяновський, Г.О. Толстанова,<br>М.І. Насташенко ..... | 45 |

## НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ

|  |    |
|--|----|
| К вопросу о профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин<br>Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина ..... | 51 |
|--|----|

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

|   |    |
|---|----|
| Клинический опыт применения баллонной тампонады матки при гипотонических маточных кровотечениях во время кесарева сечения<br>В.П. Лакатош, Ю.А. Никитина, Е.И. Горобец,<br>И.В. Ус, В.Р. Василишина ..... | 58 |
| Попередні повідомлення. Оптимізація профілактики виникнення та прогресування гестозу<br>І.Б. Венцківська, В.В. Біла, Ю.О. Яроцька .....   | 63 |
| Мониторинг состояния плода у беременных с угрозой преждевременных родов и выбор адекватной тактики лечения<br>В.В. Подольский, Вл.В. Подольский, О.П. Святая .....  | 66 |
| Нетрадиційні методи індукції пологів<br>Н.Ю. Богуславська .....   | 72 |
| Застосування біоспорину та інших пробіотиків для профілактики та лікування кандидозів і синдрому подразненого кишечника<br>С.К. Борщ, Т.Є. Маковська .....  | 76 |

## АКУШЕРСТВО

|   |     |
|---|-----|
| Показатели гемостаза после кесарева сечения в группах риска при применении низкомолекулярных гепаринов и нестероидных противовоспалительных препаратов<br>В.Ф. Нагорная, Р.И. Гонга, Т.Г. Бощенко ..... | 82  |
| Профилактика акушерского травматизма и осложнений пуэрперия у женщин, страдающих рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом<br>С.Р. Галич, О.М. Каланжова .....   | 89  |
| Особливості психоемоційного стану у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом<br>О.В. Сорокін, В.І. Медведь, Л.Є. Туманова .....  | 96  |
| Вазомоторный ринит при беременности: особенности течения и лечения<br>Л.Г. Назаренко, О.И. Козловец .....   | 100 |
| Редкая патология плаценты – ее мезенхимальная дисплазия<br>П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян,<br>И.В. Гужевская, И.С. Цехмистренко, О.О. Авксентьев ..   | 106 |
| Беременность и роды у женщин с миопией различной степени тяжести<br>Л.Н. Мочалова .....   | 112 |
| Современные аспекты прогнозирования тяжелых форм плацентарной дисфункции<br>В.В. Артеменко .....  | 114 |



# ТОТЕМА

железа глюконат, марганец, медь

## Железодефицитная анемия в Украине<sup>1</sup>



22,2%

дети  
дошкольного  
возраста



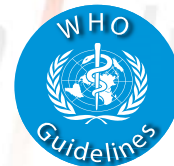
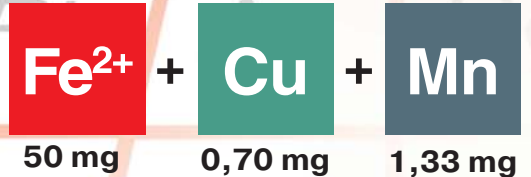
27,3%

беременные  
женщины



9,2%

женщины  
репродуктивного  
возраста



- Уникальная формула<sup>2</sup>
- Быстрая абсорбция<sup>3</sup>
- Хорошая переносимость<sup>4,5</sup>
- Легко дозируется<sup>2</sup>
- Соответствует рекомендациям ВОЗ<sup>1</sup>

1. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO global Database on Anaemia 2008

2. Summary of Product Characteristics Tot'hema

3. Milchev N, et al. Treatment of iron deficiency anaemia with ferrous gluconate Akush Ginekol (Sofia). 2004;43 Suppl 3:45-8.

4. Casparis D et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. Minerva Ginecol. 1996 Nov;48(11):511-8.

5. BSG. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology. May 2005.



Представительство в Украине:

01001, г. Киев, ул. М. Житомирская, 6

тел.: (044) 278 06 38, e-mail: innotech@innotech.com.ua



# СОДЕРЖАНИЕ 7 (83)/2013

## ГИНЕКОЛОГИЯ

**Применение Дексалгина с целью профилактики и лечения болевого синдрома у пациенток после операций на органах малого таза**

Ю.Е. Богослова, Л.Н. Сыроватко, Л.Ф. Косильникова...116

**Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение?**

Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова .....117

**Клинико-иммунологический статус женщин репродуктивного возраста больных хроническим воспалительным процессом внутренних половых органов. Обоснование иммунотерапии препаратом Глутоксим® в сочетании с комплексом плацентарных регуляторных пептидов**

Ю.В. Олейник, Е.А. Олейник .....122

**Комп'ютерна томографія, ультразвукове сканування та біоімпедансометрія як методи дослідження абдомінальної жирової тканини у жінок з метаболічним синдромом**

Н.Ю. Вороненко, І.М. Дикан, О.І. Мухомор .....128

**Влияние гипотиреоза на клиническое течение наружного генитального эндометриоза**

Ю.П. Вдовиченко, Б.М. Лысенко .....136

**Застосування індукторів ендогенних інтерферонів у комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки**

Л.М. Рак, О.М. Юзько .....140

**Возможности применения растительного препарата на основе экстракта Vitex agnus castus при патологии молочных желез: известные факты и новые сведения**

И.И. Баранов .....144

**Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома**

А.В. Ледина, В.Н. Прилепская .....147

**Особенности перистальтики небеременной матки у пациенток с аденомиозом**

Н.Д. Гарбузенко .....154

**Тактика ведения многорожавших женщин с хронической урогенитальной инфекцией и нарушением репродуктивной функции**

Д.Х. Саидова .....156

## ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

**Пути профилактики ретенционных образований яичников в подростковом возрасте**

З.С. Румянцова .....158

## ТОРШ-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

**Профілактика внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією**

А.О. Писарев .....160

**К вопросу усовершенствования противорецидивной терапии генитального герпеса**

В.А. Бенюк .....163

## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

**Роль иммунологических факторов в повышении эффективности вспомогательных репродуктивных технологий при сочетанных формах бесплодия**

Ю.П. Вдовиченко, М.М. Адамов .....168

**Нові підходи до лікування первинного стрес-індукованого непліддя**

О.Л. Львовкіна .....171

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**ПМС, или Почему Мы Сердимся** .....176





Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



- знімає біль у молочній залозі<sup>1</sup>
- усуває напругу і набряк молочної залози<sup>2</sup>
- зменшує скарги, пов'язані з ПМС<sup>3</sup>

Розкриваючи силу рослин

**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагрубання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Противопоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569–574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175–181.
2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

**Мастодинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13. **Виробник:** Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.



Міністерство Охорони Здоров'я України  
Національна Медична Академія  
послядипломної освіти ім. П.Л.Шупика



Універсальна клініка «Оберіг»  
[www.oberig.ua](http://www.oberig.ua)



Учбовий центр ендоскопічної хірургії «Ендофорс»  
[www.endoforce.com.ua](http://www.endoforce.com.ua)



K I E V 2 0 1 3

# АНОНС

У міжнародна науково-практична конференція

## НОВЕ ОБЛИЧЧЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ХІРУРГІЇ 2013

11-13 грудня 2013 року, м. Київ

### МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:

актова зала НМАПО ім. П.Л. Шупика,  
вул. Дорогожицька, 9  
станція метро «Дорогожичі»

### Трансляція

циклів «живої хірургії» до зали  
пленарних засідань з операційних  
універсальної клініки «Оберіг»

### Спікери та експерти конференції:

Igor БЕРЛЕВ (Росія)  
Віталій БЕЖЕНАР (Росія)  
Джузеппе БІГАТТІ (Італія)  
Реваз БОТЧОРИШВІЛІ (Франція)  
Берн БОЯР (Німеччина)  
Арно ВАТЬЄЗ (Франція)  
Юрій ВДОВИЧЕНКО (Україна)  
Igor ГЛАДЧУК (Україна)  
Лаура КАППУШЕВА (Росія)  
Володимир ЛІЩУК (Україна)  
Анджей МАЛІНОВСКИ (Польща)  
Маріо МАЛЬЦОНІ (Італія)  
Олександр ПОПОВ (Росія)

К Р А І Н И - У Ч А С Н И К И



Італія  
Німеччина  
Польща  
Росія  
Україна  
Франція

### Тематика конференції:

- Малоінвазивні ендоскопічні методи в діагностиці і хірургічному лікуванні поширеної гінекологічної патології в т. ч. онкогінекологічних захворювань, серед яких – міома матки, ендометріоз, новоутворення придатків, гіперплазія ендометрію, рак матки, рак шийки матки, ендоскопічна лімфодиссекція та ін.
- Хірургія одного дня в гінекології. Місце гістеро- і лапароскопії в сучасній гінекологічній хірургії.
- Навчання ендоскопічній гінекології та постійне професійне удосконалення лікарів ендоскопічних гінекологів.
- Традиційно у форматі даного заходу передбачені прями трансляції оперативних втручань з операційних універсальної клініки «Оберіг» та можливість спілкування з провідними експертами-хірургами під час операцій.

### Кількість учасників обмежена і складає 300 чоловік!

Участь в конференції лише для зареєстрованих учасників.

Реєстрація обов'язкова. Початок реєстрації з 17.06.2013 року.

Порядок реєстрації передбачатиме он-лайн реєстрацію та підтвердження – слідкуйте за інформацією на сайті:  
[www.oberig.ua](http://www.oberig.ua) та [www.endoforce.com.ua](http://www.endoforce.com.ua)

Реєстраційний внесок (включає участь в роботі конференції, харчування, пакет матеріалів конференції, 2 CD з відеоматеріалами презентації та оперативних втручань, сертифікат учасника конференції), оплата внеску можлива як готівкою так і у безготівковій формі:

При сплаті до 01.09.2013 складає – **1500,00** грн.

При сплаті до 01.11.2013 складає – **1750,00** грн.

При сплаті після 01.11.2013 складає – **2250,00** грн.

До 5-ї ювілейної міжнародної науково-практичної конференції «**Нове обличчя гінекологічної хірургії 2013**» планується видання спеціального дайджесту з нарисами про розвиток ендоскопічної гінекологічної хірургії в Україні з 2000-го року.

Додаткова інформація щодо дайджесту за тел. **044 390 03 09**

### Контактна інформація Оргкомітету конференції:

Електронна адреса: [conference@oberig.ua](mailto:conference@oberig.ua)

Телефон: **044 390 03 06;**

Відповідальний секретар Оргкомітету заходу – Шатинська Ольга.

В рамках конференції проходитиме виставка виробників медичного обладнання та фармацевтичної продукції тематичного спрямування (гінекологія, онкогінекологія, обладнання для ендоскопічної хірургії). З питань спонсорства та участі у виставці – звертайтеся до Оргкомітету заходу за тел. **044 390 03 06**

### За підтримки:



### Інформаційна підтримка:







# КЛЕВАЗОЛ

## Повернення інтимного комфорту

- Поєднана ефективність кліндаміцину та міконазолу
- Обґрунтована комбінація антибіотика та антимікотика
- Діє безпосередньо у вогнищі запалення



[www.fitofarm.ua](http://www.fitofarm.ua)

Склад діючі речовини: 1 г крему містить кліндаміцину фосфату (у перерахуванні на 100 % кліндаміцину) 20 мг, міконазолу нітрату (у перерахуванні на 100 % речовини) 20 мг; Лікарська форма: Крем вагінальний. Фармакологічна група: Протимікроби та антисептичні засоби, що застосовуються у гинекології. Комбінація полівінілового нітрату Кід АТС G01AF20. Клінічні характеристики: Показання: Змішані (бактеріальні та грибові) вульвовагінальні інфекції, вторинні та суперінфекції, спричинені чутливими до препарату бактеріями та грибами. Протипаразитна. Ефективність до кліндаміцину фосфату або ліноміцину, міконазолу нітрату або до будь-якого компонента препарату. Інфекції, спричинені *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae* і *Herpes simplex virus*. Виразковий коліт, ентерит або коліт, пов'язаний із прийомом антибіотиків, в анамнезі. Спосіб застосування та дози: Рекомендована доза становить один повний апликатор (5 г крему, що відповідає 100 мг міконазолу нітрату і 100 мг кліндаміцину). Крем вводять інтравагінально, переважно перед сном, протягом 7 днів піддачі. Інструкція щодо застосування апликатора: 1. Змінити буюшон з туби з кремом та навантавити пластинковий апликатор на тубу. Вивести крем у апликатор до повного його заповнення. Відкрийте апликатор та закрийте тубу буюшоном. 2. Ляжачи на спину, обережно введіть апликатор якомога глибше в піхву. 3. Повільно натискаючи на поршень, виведіть з апликатора крем. 4. Витягніть порожній апликатор з піхви і викиньте його. Побічні реакції: Показаний та системний алергічний риніт, вульвовагініт, вагініт, менструальні розлади, біль у піхві, ниротирит, дисурія, відчуження з піхви, інфекції сечового тракту, патологічне поповнення піхви у жінок, спастичний біль у животі, головний біль, бактеріальні інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у всьому тілі, біль у спині, алергічні реакції, непереносимість лактози з дієти, діарея, нудота, блювотка, запор, диспепсія, печія, пронос, метеоризм, запам'ятовування, головний біль. Поєднання: Препарат при інтравагінальному застосуванні очікується у кількості, достатній для того, щоб викликати системні побічні ефекти. Лікування симптоматичне. Застосування у період вагітності або годування груддю: Препарат не застосовують під час вагітності. У період лікування препаратом годування груддю необхідно припинити. Діти: Дозвід застосування препарату у дітей відсутній. Особливості застосування: При лікуванні вагінальних інфекцій показано одночасне лікування статевого партнера. Не рекомендується застосовувати препарат «Клевазол» одночасно з іншими інтравагінальними засобами. Слід уникати потрапляння препарату у очі і в порожнину рота. Під час лікування не рекомендується спринцювання, користування тампонами, а також милом з кислотою pH, які можуть знизити ефективність препарату. Пацієнтку слід попередити про те, що протягом лікування слід утримуватися від статевих контактів. Крем містить інгредієнти, які можуть пошкодити виробу з латексу чи гуми, такі як презервативи або вагінальні прокладки/діафрагми. Тому ці виробу не слід застосовувати під час застосування препарату. Фармакологічні властивості: Кліндаміцин проявляє активність проти мікроорганізмів, що викликають бактеріальні вагініти, *Mobilactis pulliensis*, *Mobilactis citrifaci*, *Mycobacteria hominis* та анаеробні (вони *Propionisporosococcus* та *Bacteroides*). Міконазолу нітрат - інше протигрибкове та антибактеріальне засіб широкого спектра дії групи нідазолу. Міконазолу нітрату босинто вкриває і знімає ліпідний склад мембран, сприяючи загибелі клітин гриба. Частини фунгіциду діють на дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epididymophyton flocosum*, *Microporum canis*), дріжджові і дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*, *Candida glabrata* та інші види *Candida*), а також на інші патогенні гриби (*Malassezia furfur*, *Aspergillus nidulans*, *Penicillium sp.*). Міконазолу нітрату чинить антибактеріальну дію, більш виражену щодо грампозитивних бактерій. Упаковка: По 20 г у тубі; 1 туба та 3 апликатори в паці. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: ПАТ «Фітофарм».

РП. № UA/12647/01/01 з 08.02.2013 до 08.02.2019



22 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА

# ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



## 22-25 ЖОВТНЯ 2013

### НАУКОВІ ЗАХОДИ В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

>> **Український саміт охорони здоров'я**

Організатори Саміту: Euro Convention Conferences (Брюссель) із залученням представників охорони здоров'я Європейської Комісії та держав, які нещодавно приєдналися до єврозони.

>> **Кваліфікація аналітичного обладнання: етапи і документування**

>> **Іновіції в медицині**

>> Перший міжнародний симпозиум медичного туризму «Сучасний розвиток медичного туризму в світі. Потенціал країн СНД. Обмін досвідом»

>> Конференція «Державно-приватне партнерство»

>> Телеміст з аудиторіями фахівців України

>> Семінар «Кардіологія – інновації в діагностиці і лікування»

>> Семінар «Променева діагностика і лікування»

Організатори:



Тел.: +380 44 496-86-45  
e-mail: PH@pe.com.ua

**Місце проведення:**

МВЦ, Київ, Україна  
пр-т Броварський, 15

WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA





# Лагідний як мама

- Швидко заспокоює роздратовану шкіру
- Сприяє відновленню та загоєнню
- Звичний та зручний у використанні



**ПАНТЕКРЕМ (PANTHECREAM), DEXPANTHENOLUM, ДОЗА ХОЗ**, Реєстраційне посвідчення № UA/10978/01/01 від 01.09.2010 до 01.09.2015. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:** діючою речовиною препарату є декспантенол – провітамін B5. У клітинах шкіри декспантенол швидко перетворюється в пантотенову кислоту і діє як вітамін. Декспантенол швидше, ніж пантотенова кислота, абсорбується після зовнішнього застосування. Пантотенова кислота є компонентом коензиму А (CoA). У цій формі Ацетилкоензим А (CoA) відіграє центральну роль у метаболізмі кожної клітини. Пантотенова кислота, таким чином, необхідна для формування і загоєння пошкоджених шкіри і слизових оболонок. Препарат має гідрофільну кремову основу, внаслідок чого швидко всмоктується шкірою, тому придатний для обробки мокнучих ран, незахищених ділянок шкіри (наприклад, шкіра обличчя) і ділянок шкіри, вкритих волоссям. Декспантенол при зовнішньому застосуванні швидко абсорбується. У клітинах шкіри декспантенол відразу перетворюється на пантотенову кислоту і додається до ендогенного фонду цього вітаміну. У крові пантотенова кислота зв'язується з  $\beta$ -глобуліном і альбуміном плазми. У здорових дорослих концентрація становить приблизно 500-1000 і 100 мг / л у крові і сироватці відповідно. Пантотенова кислота не піддається біотрансформації. Вона виводиться в незмінному вигляді. 60-70% виводиться із сечею, решта – з калом. **ПОКАЗАННЯ:** Пантекрем застосовують для профілактичної обробки сухої, почервоної шкіри або шкіри з тріщинами; для прискорення загоєння та епітелізації шкіри при мікропошкодженнях (незначні опіки та подряпини); при подразненні шкіри (яке є наслідком радіотерапії, фототерапії або опромінювання ультрафіолетовим випромінюванням); при еритемі від пелюшок; хронічних виразках шкіри; пролежнях; анальних тріщинах; ерозії шийки матки і після пересадки шкіри; для медикamentозної обробки шкіри пацієнтів після застосування кортикостероїдів; для профілактичного догляду за молочними залозами у жінок, які годують груддю; і для лікування подразнення і тріщин сосків. **ЗАСТОСУВАННЯ:** прискорення загоєння та епітелізації, регулярне профілактичне оброблення шкіри: Пантекрем застосовують один або кілька разів на добу, залежно від потреби; профілактичний догляд за немовлятами: Пантекрем застосовують при кожній зміні пелюшок (підгузка). Тривалість лікування визначається індивідуально, залежно від наявності клінічних ознак пошкодження шкіри. **ПРОТИПОКАЗАННЯ:** Пантекрем протипоказаний при встановленій підвищеній чутливості до будь-якого компонента препарату. **ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ:** у поодиноких випадках можуть виникнути місцеві алергічні реакції (кропив'янка, алергічний дерматит). **ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:** Застосування в період вагітності та годування груддю. Немає доказів, що застосування препарату в період вагітності та годування груддю може призвести до будь-якого ризику. Прояв фетотоксичних ефектів малоймовірний. Діти. Можна застосовувати як для немовлят, так і для дітей старшого віку за наявності відповідних показань (профілактика і лікування попіростей, розчирвань, при саднах, подряпинах тощо). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У довідковій літературі немає даних, що декспантенол або інші компоненти препарату при місцевому застосуванні на шкіру можуть впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. **ВЗАЄМОДІЯ:** випадки взаємодії з іншими препаратами невідомі. **ПЕРЕДОЗУВАННЯ:** повідомлень щодо випадкового передозування немає. **УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ:** зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.





Міжнародний благодійний фонд  
"Здоров'я українського народу"

# PREMIER



У межах ХХІІ міжнародної медичної виставки  
«Охорона здоров'я 2013» Public Health відбудеться

## 24 жовтня 2013 року

### НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА ПРЕМІЯ



Міжнародний благодійний фонд  
Здоров'я українського народу

КРАЩИЙ ЛІКАР НА ДУМКУ КОЛЕГ ЛІКАР ПРИВАТНОГО ЛІКУВАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ МЕДИЧНІ ВИЩІ НАВЧАЛЬНІ ЗАКЛАДИ  
ВІСНИК В ОХОРОНУ ЗДОРОВ'Я АДМІНІСТРАТОРИ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ПРАКТИКУЮЧІ ЛІКАРИ  
МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ ЗА РОЗВИТОК ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ ТА ЗДОРОВ'Я МЕДИК СТОЛИЦІ  
МЕДИЧНИЙ ПЕРСОНАЛ СОЦІАЛЬНА КОРПОРАТИВНА ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ОСОБЛИВИЙ ВІСНИК В ОХОРОНУ ЗДОРОВ'Я  
ЛІКАР ПРАКТИКУЮЧІ ЛІКАРИ ЛІКАР КРАЩИЙ ЛІКАР НА ДУМКУ КОЛЕГ  
КОРПОРАТИВНА ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ АДМІНІСТРАТОРИ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
ПРИВАТНОГО ЛІКУВАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ ВІСНИК В ОХОРОНУ ЗДОРОВ'Я  
МЕДИЧНИЙ ПЕРСОНАЛ ОСОБЛИВИЙ ВІСНИК В ОХОРОНУ ЗДОРОВ'Я  
ПРАКТИКУЮЧІ ЛІКАРИ



## Церемонія визнання кандидатів у лауреати Національної Медичної Премії

За додатковою інформацією про місце і час проведення церемонії, а також умови отримання запрошень звертайтеся за телефоном (044) 353-71-00 або (096) 118-20-27. Учасникам виставки «Public Health» вхід – безкоштовний.

Детальніше про проект читайте на сайті  
Національної Медичної Премії: [www.nmp.org.ua](http://www.nmp.org.ua)

Церемонія відбудеться за підтримки







# ВЕНОСМИН

легко ходить, удобно сидеть!



- Устраняет причину заболевания и значительно уменьшает потребность в анальгетиках у больных с острым геморроем<sup>1</sup>
- Эффективная профилактика повторных рецидивов и обострения хронического геморроя<sup>2</sup>
- Современный подход к фармакотерапии варикозного расширения вен<sup>3</sup>

Инструкция ВЕНОСМИН (1 таблетка содержит 500 мг очищенной микронизированной флавоноидной фракции: 450 мг диосмина (90%) и 50 мг флавоноида в виде гесперидина (10%)). СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА: табл. п/плен. оболочкой 500 мг, № 30, № 60. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: ангиопротекторное, венотонизирующее, капилляростабилизирующее, противовоспалительное, противоспазматическое средство. Препарат стабилизирует лизосомальные мембраны, тормозит высвобождение аутолитических клеточных ферментов, расщепляющих протеогликаны, уменьшает патологически повышенную проницаемость и ломкость капилляров, предотвращает транскапиллярную фильтрацию низкомолекулярных белков, электролитов и воды в межклеточное пространство, предупреждает венозную застой и тромбоз, повышает венозный тонус, уменьшает периферические отеки, ощущение тяжести, усталости, напряжения и боли в ногах. Накапливается в подкожных венах нижних конечностей, в меньшей степени – в тканях почек, печени и легких, в других тканях организма определяется в незначительных количествах. ПОКАЗАНИЯ: хроническая недостаточность вен и лимфатических сосудов нижних конечностей органической и функциональной природы, которая проявляется в виде отеков, боли, тяжести в ногах, ночных судорог, трофических язв, лимфедеме и др.) и для предупреждения рецидивов при хроническом геморрое принимают по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером) во время еды. После 1 нед применения можно принимать 2 таблетки в сутки однократно во время еды. Длительность лечения зависит от показаний к применению и течения заболевания. Средняя продолжительность лечения составляет 2-3 мес. При обострении геморроя назначают по 6 таблеток в сутки в течение первых 4 дней, затем – по 4 таблетки в сутки в течение последующих 3 дней. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: индивидуальная гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, период кормления грудью. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: в единичных случаях – диарея, диспепсия, тошнота, рвота; нейровегетативные расстройства (головное головокружение, головная боль, общее недомогание). ЛИТЕРАТУРА: 1. Л.А. Благодарный. Государственный научный центр колопроктологии МЗ РФ, кафедра колопроктологии РМАПО. Преимущества системной фармакотерапии при лечении геморроя. Consilium Provisorum Том 02/№ 8/2002. 2. Godeberge P. Dafon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. Angiology. 1994;45:574-578 3. Инструкция для медицинского применения

Информация для профессиональной деятельности  
медицинских и фармацевтических работников.  
Полная информация содержится в инструкции для  
медицинского применения.

Производитель: ПАО «Фитофарм»

ул. Шелковичная, 42/44  
г. Киев, 01004  
тел./факс: +38 (044) 390-52-91  
e-mail: info@fitofarm.ua  
www.fitofarm.ua



# Противорецидивная терапия бактериального вагиноза у женщин

**А.Е. Дубчак, А.Г. Корнацкая, А.В. Милевский, Е.Н. Довгань**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

**В работе представлены данные по применению Гексикона у женщин с бактериальным вагинозом для профилактики рецидивирования заболевания. Применение Гексикона по 1 свече 2 раза в день на протяжении 10 дней через 10 дней после лечения бактериального вагиноза обеспечивает выраженный клинический эффект для профилактики рецидивов бактериального вагиноза.**

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, противорецидивное лечение, Гексикон.

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний половых органов женщины, преимущественно репродуктивного возраста. В ряде отечественных и зарубежных работ было установлено, что частота обнаружения БВ во многом зависит от контингента обследуемых женщин [1–3]. Она составляет 17–19% в группе планирования семьи, 15–37% у беременных и 61–87% среди пациенток с патологическими белями [3, 4]. В то время как неспецифические вульвовагиниты диагностируют почти у каждой пятой (19,2%) пациентки гинекологической практики, среди женщин с патологическими белями частота его выявления возрастает в 4 раза [1–4]. При столь высокой распространенности БВ был выделен как самостоятельное заболевание не так недавно.

Начало изучения БВ относится еще к XIX веку, когда Альберт Додерлейн опубликовал работу, в которой сообщал о превалировании в отделяемом влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста палочек, положительно окрашивающихся по Грамму. С тех пор на протяжении почти столетия эти влагалищные микроорганизмы так и называли – «палочки Додерлейна». При этом большинство авторов были единодушны во мнении, что нормальная влагалищная микрофлора характеризуется «... гомогенностью микробного пула, состоящего в основном из палочек Додерлейна». В случае выявления грамотрицательных микроорганизмов вполне правомочным считалось заключение о «дисбалансе влагалищной среды» [1].

Любопытно, что указанный «дисбаланс» подразделялся до 1955 года лишь на две категории: все, что не являлось гонореей, трихомониазом или кандидозом, считали неспецифическим вагинитом. Его основные проявления описывали так: выделения из влагалища с неприятным запахом при минимальной воспалительной реакции (либо ее полным отсутствием) со стороны слизистой оболочки уrogenитального тракта. В 1955 году Г. Гарднер и Ч. Дьюкс впервые установили возбудителя характерного вагинита, ранее считавшегося неспецифическим. Выявленный грамотрицательный микроорганизм они назвали *Haemophilus vaginalis*, а само воспаление влагалища – *Haemophilus vaginalis vaginitis*. Впервые эта бактерия была выделена теми же авторами в 1953 году из мочи мужчины с неспецифическим уретритом, а затем из канала шейки матки женщины – полового партнера.

Вплоть до 1961 года микроорганизм так и считали принадлежащим к роду *Haemophilus*, но потом было обнаружено, что для культивирования этой бактерии совершенно не

нужны компоненты крови (X-фактор, Y-фактор), необходимые для роста гемофилов. Затем последовала попытка отнести микроорганизм к коринебактериям (и его даже некоторое время называли *Corynebacterium vaginale*). Но это предположение не выдержало бактериологических проверок. Лишь в 1980 году, через 27 лет после выявления бактерии, на основании сложного комплексного изучения (определения структуры клеточной стенки, ферментативных свойств, ДНК-гибридизации, результатов электронно-микроскопических исследований) было предложено выделить изучаемые микроорганизмы в новый самостоятельный род бактерий, который в честь ученого Г. Гарднера назвали *Gardnerella* и по сей день этот таксон насчитывает один единственный вид – *Gardnerella vaginalis*. Очевидно это стало следствием совершенно исключительных условий обитания [1].

Неспецифический вагинит тоже переименовали в гарднереллез, однако не на долго. Через 2 года, в 1982 году, англичане А. Блэквел и Д. Барлоу предложили другой термин – «анаэробный вагиноз», характеризующий особенности биоты (превалирование анаэробных микроорганизмов) и отсутствие воспалительной реакции на слизистых оболочках половых путей. Дальнейшее изучение гарднереллеза достоверно продемонстрировало, что *G.vaginalis* выявляют не только у пациенток с развившимся симптомокомплексом БВ, но и приблизительно у 40% женщин, не имеющих жалоб! Было установлено, что при такой клинической картине численность анаэробных бактерий (виды *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Eubacterium*) возрастает в 5–6 раз, а количество лактобацилл резко сокращается [1].

Законмерным выводом стало то, что *G.vaginalis* – не единственный возбудитель БВ и может вызвать заболевание только в ассоциации с другими анаэробными микроорганизмами. Термины «неспецифический вагинит», «гарднереллезный вагинит», «*Haemophilus vaginalis vaginitis*» были признаны устаревшими. Жаль, что в отечественной практике их используют по сей день [1].

Окончательно термин «бактериальный вагиноз» был принят в 1984 году на I Международном симпозиуме по вагинитам в Швеции после систематизации и анализа всех клинических и микробиологических данных. Определение «бактериальный» означает резкое повышение количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних на 5–6 порядков, «вагиноз» – отсутствие клинических признаков воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек уrogenитального тракта и лабораторных признаков воспаления (т.е. лейкоцитарной реакции при микроскопии отделяемого мочеполовой системы) [1].

Что же такое вагинальный нормоценоз?

Долгое время считалось, что строгих значений нормобиоты влагалища не существует вследствие различий в составе питательных сред, методах культивирования, технике выделения, времени транспортировки клинического материала в лабораторию, учете результатов и т.д. [3]. Кроме того, влагалищная микробиота строго индивидуальна и даже в со-



стоянии нормы подвержена серьезным изменениям, в зависимости от возраста, физиологического состояния, фазы менструального цикла и др. [4, 5].

Влагалище с его уникальной микрофлорой – сбалансированная система, в которой кислая среда влагалищного содержимого контролирует присутствие микробных штаммов, а микрофлора в свою очередь обеспечивает или не обеспечивает кислотность вагинального секрета. Ключевые элементы экосистемы – вагинальный эпителий и вагинальная флора.

Нормальная флора включает все микроорганизмы, способные выжить, сосуществовать и развиваться в конкретной физической среде, не вызывая заболевания организма, начиная с вагиноза и вагинита. Многокомпонентность и динамичность видового и количественного состава биоценоза обеспечивают гибкое приспособление микроорганизмов к изменениям среды обитания. Более того, сопротивление колонизации, или, иначе говоря, колонизационная резистентность влагалища, обеспечивает стабильность нормального биоценоза, предотвращая чрезмерное размножение условно-патогенной микрофлоры [1].

Факторы риска с негативным воздействием на биоценоз приводят к значительному уменьшению количества лактобактерий, это позволяет условным патогенам, таким, как аэробная флора, грибы, размножаться во влагалище. В результате спринцевания, применения противозачаточных средств, содержащих 9-ноноксинол, использования внутриматочных контрацептивов, смены половых партнеров, применения антибиотиков широкого спектра действия уменьшается доля лактобацилл в микрофлоре влагалища. Одновременно возрастает доля *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и анаэробных бактерий и развивается дисбактериоз влагалища – БВ [1].

В целом представления об этиологии БВ до сего времени во многом пестрят белыми пятнами. И главная сложность здесь в том, что, несмотря на многочисленные работы, ни один из исследователей не смог выделить микроорганизм или группы микроорганизмов, которые постоянно присутствовали бы при БВ [1–4].

Многие исследователи считают, что возбудителями БВ могут быть не только *Gardnerella vaginalis*, но и другие бактерии: *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, виды *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Mobiluncus* и условно-патогенные микроорганизмы *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*. Именно эти микроорганизмы чаще всего выделяют при обследовании большинства пациенток с симптоматикой БВ [4, 6, 7].

Была установлена связь *Atopobium vaginae* с БВ. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) данный микроорганизм был выявлен у 70–82,5% женщин с верифицированным диагнозом БВ [4].

На современном этапе очевидно, что клинический интерес представляет не столько качественная и количественная характеристика микробиоты влагалища при БВ, сколько вопросы количественных соотношений между представителями нормобиоты и условно-патогенной биоты. Ведь самое важное – выявить наиболее значимый этиологический агент и назначить адекватное лечение в соответствии с принципом «необходимости и достаточности».

Одним из дискуссионных вопросов до сегодняшнего момента остается возможность полового пути передачи БВ. Может ли передаваться половым путем дисбаланс? И хотя ответ кажется вполне очевидным, окончательно точки над «i» еще не расставлены. Вероятно, это связано с полиэтиологичностью БВ, когда для собственно дисбаланса достаточно появления в микробиоценозе нового персонажа, и равновесие сначала еле заметно, а потом все ощутимее нарушается в сторону заболевания.

В пользу полового пути передачи свидетельствуют такие факты:

- *G. vaginalis* одновременно выделяют из секрета половых путей женщин, страдающих бактериальным вагинозом, и у их сексуальных партнеров.
- Реинфекции наиболее часты у излеченных женщин, чьи половые партнеры не лечились.
- БВ достоверно чаще развивается у женщин после половых контактов с мужчинами – носителями *G. vaginalis*.

(Верификация диагноза БВ попросту невозможна без рН-метрии и пробы с 10% КОН – это два из четырех критериев Амсея. Оставшихся двух (выделения из влагалища и ключевые клетки) явно недостаточно!).

Адекватная диагностика БВ должна быть основана на клинико-лабораторных сопоставлениях. Во всем мире для этого широко используют две системы координат – критерии Р. Амсея и соавторов (1983) и критерии Р. Нугента (Ньюджента) и соавторов (1993).

Суть критерия Нугента: окраска мазков по Граму, а дальше – чрезвычайно внимательный подсчет. Наличие или отсутствие ключевых клеток позволяет сделать окончательное заключение (табл. 1).

Интерпретация критериев Нугента: 0–3 балла – БВ нет; 4–6 баллов и отсутствие ключевых клеток – БВ нет; 4–6 баллов и наличие ключевых клеток – БВ; 7 баллов и более даже при отсутствии ключевых клеток – БВ.

Таким образом, совершенно очевидно, что в диагностике БВ слишком часто допускаются как гипердиагностические, так и гиподиагностические ошибки.

А между тем доказано, что БВ может быть причиной различных нарушений течения беременности, послеродовых осложнений, гистологически связан с подтвержденным хориоамнионитом, послеродовым эндометритом, инфицированием раневой поверхности после операции кесарева сечения [1, 4, 8].

Сам по себе БВ не представляет угрозы для жизни больной, однако наличие у 87% пациенток длительных и обильных выделений из влагалища сопровождается выраженными психосоматическими нарушениями, у 1/3 снижается работоспособность, нарушаются половая и детородная функции, снижается качество жизни [9]. Кроме того, постоянное наличие в высоких концентрациях условно-патогенных микроорганизмов в нижних отделах половых органов является фактором риска развития осложнений беременности и воспалительных заболеваний малого таза после оперативных вмешательств и (или) инвазивных диагностических манипуляций.

К настоящему времени имеются многочисленные исследования, в которых установлена связь БВ с неблагоприятным исходом беременности: риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с БВ возрастает в 2,6–3,8 раза и послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5–5,8 раза чаще [9]. Патогенетические механизмы этого феномена продолжают изучаться, но уже известно, что многие БВ-ассоциированные микроорганизмы (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и др.) способны вырабатывать большие количества фосфолипаз, аналогичных тканевым фосфолипазам А<sub>2</sub>, которые действуют на фосфолипиды амниотических оболочек и инициируют синтез простагландинов F<sub>2</sub> и E<sub>2</sub>, что приводит к развитию родовой деятельности при любом сроке беременности [9].

Кроме того, эти БВ-ассоциированные микроорганизмы продуцируют различные протеазы, способные разрушать определенные типы коллагена плодных оболочек, и муциназы, которые являются элементами защиты нижнего отдела половых путей. Облигатные анаэробные бактерии вырабатывают ряд цитотоксических субстанций: полиамины стимулируют

рост *U.urealyticum*, которые высеваются у 48–60% женщин с привычным невынашиванием беременности и у 35% беременных, страдающих хориоамнионитом. Некоторые авторы, изучая патогенез нарушений репродуктивной функции у женщин и мужчин, установили, что генитальные микоплазмы выявлялись у 20,9%, из них *U.urealyticum* – у 16,4% больных бесплодием. У родильниц с послеродовым эндометритом чаще, чем в контрольной группе, из амниотической жидкости во время родов были выделены микроорганизмы, связанные с БВ (*G.vaginalis*, *Bacteroides* spp., *hominis*), что позволило авторам связать наличие БВ с возникновением данной патологии. Послеоперационная раневая инфекция выявлена у 18% пациенток с БВ, в контрольной группе этот показатель составил 9%, что обуславливает необходимость комплексного обследования женщин, планирующих беременность, для снижения риска осложнений во время беременности и в послеродовой период [9].

В МКБ-10 пока нет БВ, понимаемого как невоспалительный дисбиоз вагинальной экосистемы. Именно поэтому, приступая к лечению на основании качественной ПЦР или даже бактериологического исследования без определения количества микроорганизмов, мы лечим по образному выражению проф. И.Б. Манухина, «не женщину, а анализ!» [4].

Несмотря на широкий спектр представленных на рынке препаратов для лечения БВ и неспецифического вульвовагинита, практикующий доктор, как правило, остается неудовлетворен результатами проведенного лечения. Как показывают практика последних десятилетий и данные зарубежных исследований [1], отмечается стойкое увеличение частоты рецидивирования БВ, почти каждая вторая пациентка столкнется с повторным эпизодом БВ в течение 6 мес после проведенного лечения [1].

В профилактике рецидивов бактериальных инфекций надежный результат может быть гарантирован только при сочетании двух мероприятий: это, с одной стороны, снижение числа патогенных бактериальных возбудителей, обитающих на слизистых оболочках влагалища, достигаемое уничтожением или вытеснением последних, а с другой – восстановление нормального биоценоза влагалища. Имевшееся в прошлые десятилетия и встречающееся до сих пор стремление к «полной санации слизистых оболочек», достижению стерильности влагалища, так называемого пустого места, чревато последующим инфицированием прежним, а то и более вирулентным спектром возбудителей [1–4].

Главная задача лечения – выявить и по возможности устранить факторы патогенеза. И, несомненно, этиологическое лечение следует учитывать как возбудителя, так и его чувствительность к разным препаратам.

Цели лечения БВ:

- 1) уменьшить выраженность симптомов БВ и предотвратить развитие осложнений, связанных с невынашиванием беременности, рождением ребенка и выполнением хирургических гинекологических вмешательств;
- 2) свести к минимуму побочные эффекты лечения;
- 3) снизить риск развития неблагоприятных клинических исходов у новорожденного [9];
- 4) профилактика рецидивирования БВ.

При сравнительном анализе эффективности лечения БВ в двух группах женщин, разделенных в зависимости от наличия или отсутствия лечения постоянных половых партнеров, было установлено, что рецидивы заболевания возникают в 4 раза чаще в группе женщин, половые партнеры которых не получали лечения [4].

В соответствии с рекомендациями Международного центра по диагностике и лечению ИППП (2010) для лечения БВ предпочтительна какая-либо из следующих схем:

- метронидазол, 500 мг перорально дважды в день в течение 7 дней;

- метронидазол (гель 0,75%), 5 г интравагинально в течение 5 дней;
- клиндамицин (крем 2%), 5 г интравагинально перед сном в течение 7 дней.

Однако у этих схем есть свои минусы. Во-первых, в I триместре беременности допустимо применение только местных средств, а назначение метронидазола внутрь нередко приводит к нежелательным побочным эффектам. Во-вторых, стандартная схема лечения БВ должна включать два этапа: противомикробную терапию и восстановление нормального пула лактообактерий. Эти несовершенства обуславливают целесообразность поиска других решений проблемы. Нередко встречаются пациентки, которые недостаточно мотивированы, чтобы применять два лекарственных средства и более, они часто ограничиваются только одним, не принимая всерьез важности восстановления нормальной лактофлоры влагалища, несмотря на всю силу врачебного убеждения. Отрадно, что современная фармакология уже предлагает варианты, как избежать рецидивов даже у таких женщин [4].

Одним из удачных вариантов представляется применение препаратов, обладающих широким спектром противомикробной, противогрибковой и противопротозойной активности, поскольку этиологическая структура урогенитальных заболеваний представлена разнообразными микроорганизмами в различных сочетаниях. Этим критериям вполне соответствует препарат Гексикон для местного применения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 52 женщины с бесплодием, которые обратились в женскую консультацию ГУ «ИПАГ НАМН Украины» с жалобами на обильные выделения из влагалища.

Всем женщинам установлен диагноз БВ (не менее 3 положительных критериев Амсея – «ключевые» клетки в анализе выделений из влагалища, положительный аминотест, рН содержимого из влагалища > 4,5 и > 4 баллов по критериям Нугента). Диагностику проводили на основании оценки клинической картины (жалобы и данные осмотра) и микроскопического исследования мазков из влагалища, окрашенных по Граму. Микроскопическую картину оценивали по наличию ключевых клеток, видовому составу микрофлоры и выраженности лейкоцитарной реакции.

На первом этапе все пациентки получили терапию БВ с помощью препарата Гексикон (по 1 свече во влагалище 2 раза в день на протяжении 10 дней). Через 10 дней 28 пациенток (I группа) получали противорецидивную терапию – Гексикон повторно по 1 свече 2 раза в день – 10 дней, 24 женщины (II группа, контрольная) Гексикон повторно не применяли. Обследование проводили до лечения, через 14 дней и через 6 мес после проведенного лечения.

Гексикон («Нижфарм», Россия) – антисептик широкого спектра действия для наружного применения, в каждом суппозитории которого в качестве активного вещества содержится 16 мг хлоргексидина биглюконата.

Согласно фармакологической статье Государственного реестра лекарственных средств, хлоргексидин в зависимости от используемой концентрации проявляет в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Бактериостатическое действие (как водных так и спиртовых рабочих растворов) проявляется в концентрации 0,01% и менее: бактерицидное – в концентрации более 0,01% при температуре 22 °С и воздействии 1 мин. Фунгицидное действие – при концентрации 0,05%, температуре 22 °С и воздействии 10 мин. Вирулицидное действие проявляется при концентрации 0,01–1%. В суппозитории Гексикон концентрация хлоргексидина достигает 0,5%, что оказывает бактерицид-



## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Таблица 1

### Лабораторное исследование вагинального мазка с использованием критериев Нугента (Ньюджента)

| Число лактобактерий в поле зрения | Балл | Gardnerella Bacteroides | Балл | Извитые грамотрицательные палочки | Балл | Сумма баллов *=N |
|-----------------------------------|------|-------------------------|------|-----------------------------------|------|------------------|
| 30 и более                        | 0    | 0                       | 0    | 0                                 | 0    |                  |
| 5-30                              | 1    | Менее                   | 1    | Менее 1                           | 1    |                  |
| 1-4                               | 2    | 1-4                     | 2    | 1-4                               | 1    |                  |
| Менее 1                           | 3    | 5-30                    | 3    | 5-30                              | 2    |                  |
| 0                                 | 4    | 30 и более              | 4    | 30 и более                        | 2    |                  |

\*Число N представляет собой сумму баллов по каждому бактериальному морфотипу из перечисленных в таблице (количество микроорганизмов в поле зрения при 100-кратном увеличении).

Таблица 2

### Динамика изменений параметров БВ в процессе лечения

| Параметры БВ               | Группа женщин | До лечения |       | После лечения |     |             |     |
|----------------------------|---------------|------------|-------|---------------|-----|-------------|-----|
|                            |               | Абс. число | %     | Через 14 дней |     | Через 6 мес |     |
|                            |               |            |       | Абс. число    | %   | Абс. число  | %   |
| Выделения                  | 1             | 24         | 85,7  | 1             | 3,6 | -           | -   |
|                            | 2             | 20         | 83,3  | 2             | 8,3 | 1           | 4,2 |
| рН>4,5                     | 1             | 28         | 100,0 | 1             | 3,6 | -           | -   |
|                            | 2             | 24         | 100,0 | 1             | 4,2 | 1           | 4,2 |
| Аминный тест положительный | 1             | 28         | 100,0 | 1             | 3,6 | -           | -   |
|                            | 2             | 24         | 100,0 | -             | -   | -           | -   |
| «Ключевые клетки»          | 1             | 28         | 100,0 | 1             | 3,6 | -           | -   |
|                            | 2             | 24         | 100,0 | -             | -   | -           | -   |

ное, фунгицидное и вирулицидное действие на большинство возбудителей.

Препарат эффективен в отношении возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, – *Trichomonas* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas* spp., *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp. Не действует на кислотоустойчивые формы бактерий, микробные споры, грибы, вирусы. Сохраняет активность (хотя несколько сниженную) в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ.

Водорастворимая основа препарата (полиэтиленоксиды 1500 и 400) потенцирует действие хлоргексидина, обладает высокой осмотической активностью, что способствует абсорбции экссудата, а также обеспечивает быстрое проникновение лекарственных веществ в ткани в очаге воспаления. В

соответствии с Инструкцией по медицинскому применению Гексикон рекомендуется назначать 3–4 раза в сутки. При лечении БВ, исходя из состава данного препарата, возможно его 2-кратное применение.

Статистическую обработку материала проводили с использованием Statistica 6.0. При сравнении переменных с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин с бесплодием и БВ составил 31,4±2,3 года; длительность бесплодия – 6,1±1,2 года. Вторичное бесплодие было у 19 (67,9%) пациенток I группы и у 15 (62,5%) II группы. 46 (88,5%) женщин перед

Таблица 3

### Динамика изменений параметров БВ в процессе лечения

| Выделенная микрофлора       | I группа (n=28) |      |                       | II группа (n=24) |      |                       | Всего     |
|-----------------------------|-----------------|------|-----------------------|------------------|------|-----------------------|-----------|
|                             | Абс. число      | %    | Микробное обсеменение | Абс. число       | %    | Микробное обсеменение |           |
| <i>Staphylococcus epid.</i> | 10              | 35,7 | +                     | 9                | 37,5 | +                     | 19 (36,5) |
| <i>Esherichia coli</i>      | 6               | 21,4 | +                     | 5                | 20,8 | +                     | 11 (21,2) |
| <i>Streptococcus</i>        | 9               | 32,1 | +                     | 7                | 29,2 | +                     | 16 (30,8) |
| <i>Bacteroides</i>          | 11              | 39,3 | +                     | 10               | 41,7 | +                     | 21 (40,4) |
| <i>Candida</i>              | 9               | 32,1 | +                     | 8                | 33,3 | +                     | 17 (32,7) |
| <i>Sf.anaerobius</i>        | 4               | 14,3 | +                     | 4                | 16,7 | +                     | 8 (15,4)  |
| <i>Lactobacillus spp.</i>   | 1               | 3,6  | +                     | 1                | 4,2  | +                     | 2 (3,8)   |

Примечание: + – низкая степень микробного обсеменения (до 10<sup>4</sup> КОЕ/мл (до 4,0 lg КОЕ/мл).

Микробиоценоз влагалища у обследованных женщин после лечения

| Выявленная микрофлора | Группа обследованных | Через 14 дней |      |                      | Через 6 мес. |      |                      |
|-----------------------|----------------------|---------------|------|----------------------|--------------|------|----------------------|
|                       |                      | Абс. число    | %    | микробное осеменение | Абс. число   | %    | Микробное осеменение |
| Staphyl.ep.           | 1                    | 1             | 3,6  | +                    | 1            | 3,6  | +                    |
|                       | 2                    | -             | -    | -                    | 1            | 4,2  | +                    |
| Esh.coli              | 1                    | -             | -    | -                    | -            | -    | -                    |
|                       | 2                    | 1             | 4,2  | +                    | -            | -    | -                    |
| Streptococcus         | 1                    | 1             | 3,6  | +                    | -            | -    | -                    |
|                       | 2                    | 1             | 4,2  | +                    | -            | -    | -                    |
| Bacteroides           | 1                    | 1             | 3,6  | +                    | 1            | 3,6  | +                    |
|                       | 2                    | -             | -    | -                    | 1            | 4,2  | +                    |
| Candida               | 1                    | -             | -    | -                    | -            | -    | -                    |
|                       | 2                    | 1             | 4,2  | +                    | -            | -    | -                    |
| St.anaerobius         | 1                    | -             | -    | -                    | 1            | 4,2  | +                    |
|                       | 2                    | 1             | 4,2  | +                    | -            | -    | -                    |
| Lactobacillus spp     | 1                    | 6             | 21,4 | ++                   | 27           | 96,4 | +++                  |
|                       | 2                    | 5             | 20,8 | ++                   | 20           | 83,3 | +++                  |
| Всего                 | 1                    | 4             | 14,3 | +                    | 2            | 7,1  | +                    |
|                       | 2                    | 4             | 16,7 | +                    | 3            | 12,5 | +                    |

+ Примечание: + – низкая степень микробного обсеменения (до 10<sup>4</sup> КОЕ/мл (до 4,0 lg КОЕ/мл);  
 ++ – средняя степень микробного обсеменения (10<sup>4</sup> – 10<sup>6</sup> КОЕ/мл (4,0–5,0 lg КОЕ/мл).  
 +++ – высокая степень микробного обсеменения (от 10<sup>6</sup> и выше КОЕ/мл (от 6,0 lg КОЕ/мл).

обследованием получали комплексную противовоспалительную терапию (прошли курс массивной антибиотикотерапии) по поводу обострения хронического сальпингоофорита, причем 31 (67,4%) из них – в течение последних 3 мес.

Большинство (43 – 82,7%) женщин с рецидивирующим БВ имели сопутствующие заболевания (18 – генитальный эндометриоз, 15 – СПКЯ, 5 – фибромиому матки, 12 – нарушения менструального цикла, 9 – соматические хронические воспалительные процессы).

Жалобы на выделения из влагалища с неприятным запахом разной интенсивности предъявляли 44 (84,6) обследованных (табл. 2). Чувство дискомфорта в области влагалища отмечали 32 (61,5%) пациентки.

Анализ микробиоценоза влагалища до лечения свидетельствует о том, что только у 2 (3,8%) женщин высевались лактобактерии в количестве до 10<sup>4</sup> КОЕ/мл (табл. 3). У всех обследованных женщин был выявлен рост факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов. У 19 (36,5%) обследованных высевались Staphyl. epid., у 11 (21,2%) – Esherichia coli, у 16 (30,8%) – Streptococcus, у 21 (40,4%) – Bacteroides, у 17 (32,7%) – Candida, у 8 (15,4%) – St. anaerobius с низкой степенью микробного осеменения – до 10<sup>4</sup> КОЕ/мл (до 4,0 lg КОЕ/мл) (см. табл. 3).

Назначение Гексикона в режиме монотерапии дало положительные результаты уже через 14 дней (табл. 4).

Клинико-этиологическое излечение после окончания использования одного курса приема Гексикона наступило у 84,5% женщин с БВ (у 85,7% обследованных I и у 83,3% пациенток II группы). Через 14 дней после назначения Гексикона лактобактерии выявлены у 21,1% обследованных с БВ (у 21,4% I группы и у 20,8% женщин II группы). У 11,9% обследованных оставались жалобы на патологические выделения из влагалища, pH было >4,5 у 7,8% пациенток, положительный аминный тест был у 7,8% женщин, ключевые клетки выявлялись у 3,6% обследованных.

Через 1 мес после проведенного лечения пациенткам I группы назначали противорецидивное лечение БВ путем приема Гексикона по 1 свече 2 раза в день во влагалище на протяжении 10 дней. Через 6 мес после лечения ни у одной пациентки I группы, которые получали противорецидивное лечение, БВ не выявлен. Клинико-этиологическое изменение наступило у 90,2% женщин, из них у 92,9% пациенток I группы и у 87,5% – II группы обследованных. Невзирая на

отсутствие второго этапа лечения – восстановление микрофлоры, лактобактерии в достаточном количестве высевались у 89,85% обследованных (из них у 96,4% женщин, получавших противорецидивную терапию, и у 83,3% пациенток, не получавших Гексикон). Лактобактерии стали основной микрофлорой влагалища у обследованных женщин через 6 мес после лечения БВ (табл. 5).

Рецидив заболевания отметили 2 (8,3%) женщины II группы, которые не получали противорецидивного лечения.

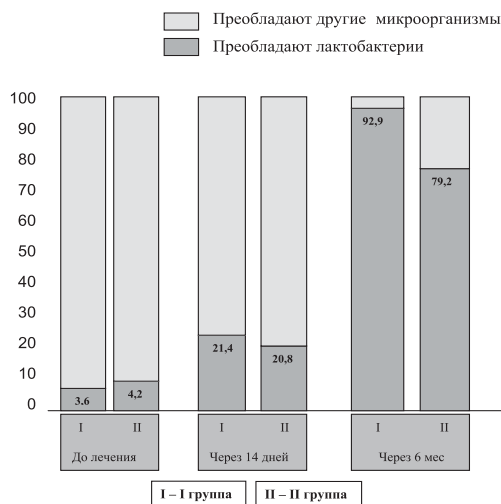
## ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об эффективности лечения бактериального вагиноза препаратом Гексикон, причем назначение противорецидивной терапии оказалось эффективным у всех обследованных женщин.

Применение Гексикона по 1 свече 2 раза в день на протяжении 10 дней через 10 дней после лечения бактериального вагиноза обеспечивает выраженный клинический эффект для профилактики рецидивов бактериального вагиноза.

Таблица 5

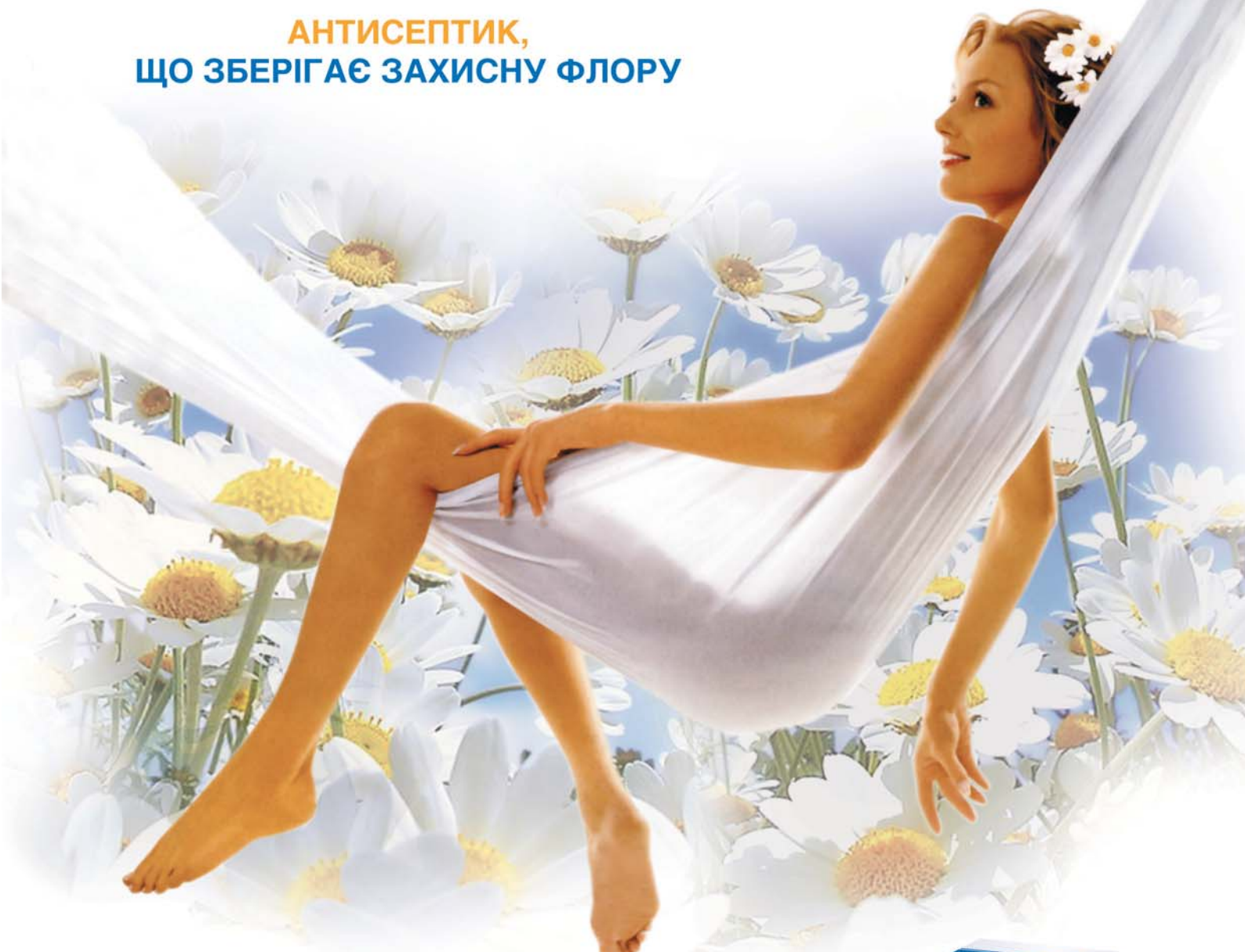
Динамика изменений количества лактобактерий на фоне лечения





# Гексикон®

АНТИСЕПТИК,  
ЩО ЗБЕРІГАЄ ЗАХИСНУ ФЛОРУ



**Швидке очищення, що зменшує гострі симптоми**



**Можливість застосування під час вагітності, лактації**



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

Гексикон, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування.

Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології. Код АТС G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.

Р. П. №UA/1094/02/01 від 01.09.2010, видане МОЗ України.

Виробник: «Нижфарм», Росія, Р. П. №UA/1094/01/01 від 05.03.2007,

Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, оф. 52.

Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

**STADA**  
C I S

**Противорецидивна терапія бактеріального вагінозу у жінок****А.Є. Дубчак, А.Г. Корнацька, О.В. Мілевський, О.М. Довгань**

У роботі представлені дані щодо застосування Гексикону у жінок з бактеріальним вагінозом для профілактики рецидивування захворювання. Застосування Гексикону по 1 свічці 2 рази на день протягом 10 днів через 10 днів після лікування бактеріального вагінозу забезпечує виражений клінічний ефект для профілактики рецидивів бактеріального вагінозу.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, противрецидивне лікування, Гексикон.

**Anti relapse treatment of bacterial vaginosis in women****A.E. Dubchak, A.G. Kornatsky, A.V. Milevsky, E.N. Dougan**

This paper presents the application data Hexicon women with bacterial vaginosis to prevent recurrence of the disease. Application Geksikon 1 suppository 2 times a day for 10 days, 10 days after the treatment of bacterial vaginosis provides a pronounced therapeutic effect for the prevention of recurrence of bacterial vaginosis.

**Key words:** bacterial vaginosis, anti relapse treatment, Hexicon.

**Сведения об авторах**

**Дубчак Алла Ефремовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: besplodie@mail.ru

**Корнацкая Алла Григорьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: besplodie@mail.ru

**Милевский Александр Валериевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: besplodie@mail.ru

**Довгань Елена Николаевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: besplodie@mail.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Радзинский В.Е. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, Э.С. Четвертакова, О.А. Мисуно // Акуш. и гинеколог., № 5. – 2011. – С. 78–81.
2. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 62–65.
3. Austin M.N. et. al. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazol // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43. – P. 4492–4497.
4. Липова Е.В. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии. Е.В. Липова, В.Е. Радзинский / Status Praesens № 2 [8] 07/2012. – С. 27–60.
5. Дубчак А.Е. Микроэкосистема влагалища в норме и при патологии. Общие принципы лечения (лекция) / А.Е. Дубчак // Здоровье женщины, 2009. – № 1. – С. 93–100.
6. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Гинекология, 2005. – № 4. – С. 15–18.
7. Кира Е.Ф. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы) / Е.Ф. Кира, С.З. Муслимова / СПб., 2001.
8. Каминский В.В. Опыт применения препарата Гексикон у беременных с бактериальным вагинозом с целью профилактики внутриутробного инфицирования плода / В.В. Каминский, Е.Г. Ещенко, М.В. Зеленская // Репрод. здор. женщины, 2006. – № 1 (25). – С. 119–121.
9. Кисина В.И. Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.И. Кисина, К.И. Забировой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 280 с.

Статья поступила в редакцию 05.09.2013

**ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ**

**(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)**

1. Впервые *Gardnerella vaginalis* была выделена в:
  - 1955 году
  - 1961 году
  - 1980 году
2. Влагалищная микробиота зависит от:
  - возраста
  - физиологического состояния
  - фазы менструального цикла
  - всего вышеперечисленного
3. Ключевые элементы влагалищной экосистемы:
  - вагинальный эпителий
  - вагинальная флора
  - все вышеперечисленные
4. Какие факторы риска оказывают негативное воздействие на биоценоз влагалища?
  - спринцевания
  - противозачаточные средства с 9-ноноксином
  - ВМК
  - смена половых партнеров
  - применение антибиотиков широкого спектра действия
  - все вышеперечисленные
5. Факты, свидетельствующие о половом пути передачи бактериального вагиноза:
  - G. vaginalis* одновременно выделяют из секрета половых путей женщин, страдающих бактериальным вагинозом, и у их сексуальных партнеров
  - реинфекции наиболее часты у излеченных женщин, чьи половые партнеры не лечились
  - бактериальный вагиноз достоверно чаще развивается у женщин после половых контактов с мужчинами – носителями *G. vaginalis*
  - все вышеперечисленные
6. Что является важным для диагностики бактериального вагиноза?
  - качественная характеристика микробиоты
  - количественная характеристика микробиоты
  - количественные соотношения между представителями нормобиоты и условно-патогенной биоты
  - все вышеперечисленные
7. Для диагностики бактериального вагиноза необходимы:
  - рН-метрия вагинальных выделений (> 4,5)
  - проба с 10% КОН (положительный аминотест)



## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- выделения из влагалища
- ключевые клетки
- > 4 баллов по критериям Нугента
- все вышеперечисленные

### 8. Адекватную диагностику бактериального вагиноза на основании:

- критерия Амсея
- критерия Нугента
- всего вышеперечисленного

### 9. Эффективные мероприятия для профилактики рецидивов бактериального вагиноза:

- уничтожение или вытеснение патогенных бактериальных возбудителей с последующим восстановлением биоценоза влагалища
- применение препаратов, обладающих противомикробной, противогрибковой, противопротозойной активностью (Гексикон в 2 этапа)
- все вышеперечисленные

### 10. Целью лечения бактериального вагиноза является:

- уменьшить выраженность симптомов бактериального вагиноза и предотвратить развитие осложнений, связанных с вынашиванием беременности, рождением ре-

бенка и выполнением хирургических гинекологических вмешательств

- свести к минимуму побочные эффекты лечения
- снизить риск развития неблагоприятных клинических исходов у новорожденного
- профилактика рецидивирования бактериального вагиноза
- все вышеперечисленное

### 11. Гексикон – это:

- антибиотик
- антисептик
- гепатопротектор

### 12. С целью уменьшения рецидивов бактериального вагиноза Гексикон назначают повторно через:

- 7 дней
- 10 дней
- 30 дней

### 13. Какое действие оказывает Гексикон на большинство возбудителей?

- бактерицидное
- фунгицидное
- вирулицидное
- все вышеперечисленные

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

### КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

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

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_ квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

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

За правильные ответы на тесты к статье: «Заболевания щитовидной железы и беременность (клиническая лекция)» (Ю.В. Давыдова, Г.А. Петрова): Радченко И.И.

За правильные ответы на тесты к статье: «Актуальні уявлення щодо прогнозування, діагностики, корекції аномалій

пологової діяльності (оглядова стаття)» (Л.Г. Назаренко): Николишин З.В.

За правильные ответы на тесты к статье: «Використання ендокхірургії в лікуванні маткового чинника безпліддя» (А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко): Артеменко Е.И. Барахович И.Л.

Вавилова Д.В.  
Данилейко А.В.  
Дубчак Л.Б.  
Ивко Ю.А.  
Малова В.П.  
Марьян О.  
Мелешко Г.Н.  
Мельничук В.К.  
Николишин З.В.  
Радченко И.И.  
Садова М.А.  
Совит Н.Б.

# Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика 95 років (1918–2013 рр.)

Історія розвитку Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (НМАПО) розпочалася з 1918 року, коли було створено клінічний інститут удосконалення лікарів. Першим головою правління навчального закладу став професор М.А. Левитський (1918–1922 рр.).

У 1931 р. було прийнято новий статут інституту. Завершенням докорінної реорганізації вищої медичної школи України ознаменувалися 30-ті роки ХХ ст. До початку Великої Вітчизняної війни інститут нараховував 24 кафедри.

Удруге інститут «народився» 18 листопада 1943 р. – через два тижні після звільнення Києва від фашистських загарбників.

Перші директори інституту повоєнного часу (Я.А. Охріменко, 1943–1944 р.; В.П. Комісаренко, 1944 р.; І.І. Кальченко, 1945–1957 рр.) винесли на своїх плечах всі труднощі періоду розбудови.

Наприкінці 50-х років ХХ ст. директором (ректором) інституту було призначено проф. М.Н. Умовіста, який обіймав цю посаду протягом 25 років (1959–1984 рр.).

З 1985 по 2002 р. Київський державний інститут удосконалення лікарів очолював заслужений діяч науки і техніки України проф. В.М. Гирін.

Нині Національну медичну академію післядипломної освіти імені П.Л. Шупика очолює академік НАМН України, професор Ю.В. Вороненко.

Новий період у діяльності інституту розпочався в жовтні 1991 р., після його повернення до системи МОЗ незалежної України.

Якісних змін інститут набув у п'яту річницю Незалежності нашої держави після видання Кабінетом Міністрів України постанови «Про створення Київської медичної академії післядипломної освіти» від 13 травня 1996 р., згідно з якою на його базі створено навчальний заклад нового типу і вищого (IV) рівня акредитації.

1998 рік для Академії ознаменувався присвоєнням їй згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 20 квітня 1998 р. імені П.Л. Шупика, який двічі обіймав посаду міністра охорони здоров'я України (1952–1954, 1956–1969 рр.).

Відповідно до указу Президента України В. А. Ющенка від 27 березня 2006 р. за № 236/2006 Київській медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика надано статус Національної. Надалі заклад іменується Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Фундаторами українських наукових шкіл були професори: М.М. Амосов, О.І. Арутюнов, А.Б. Беренштейн, В.Ф. Василенко, Д.М. Каложний, О.З. Лазарев, Б.М. Маньковський,



Л.І. Медвідь, Д.І. Панченко, Г.Ф. Писемський, Є.Л. Скловський, М.Д. Стражеско, А.А. Чайка, Д.Ф. Чеботарьов, О.О. Шалімов, Ф.Г. Яновський та багато інших.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика за роки існування стала найбільшим і провідним в Україні закладом післядипломної медичної освіти, потужним науковим центром, який нараховує 226 докторів наук та 166 професорів, 496 кандидатів наук, 257 доцентів. НМАПО імені П.Л. Шупика має у своєму розпорядженні **3 інститути** (Інститут стоматології, Український державний інститут репродуктології, Інститут сімейної медицини), **5 факультетів** (хірургічний, терапевтичний, педіатричний, медико-профілактичний, фармацевтичний, факультет підвищення кваліфікації викладачів), **79 кафедр**.

Результати науково-дослідницьких робіт викладачів Академії за останні двадцять років відображені в 448 монографіях, 112 підручниках, 565 навчальних посібниках, 170 довідниках, 876 методичних рекомендаціях та інформаційних листах, 633 патентах, доповідях на 298 наукових форумах.

Сьогодні в академії працюють: 2 Героя України, 1 академік НАН України та 6 академіків НАМН України, 3 академіка АН Вищої школи України, 15 членів-кореспондентів НАМН України та 3 член-кореспондента НАН України, 33 заслужені діячі науки і техніки України, 32 лауреати Державної премії України в галузі науки і техніки, 66 заслужених лікарів України, 5 заслужених працівників освіти України, 3 заслужені раціоналізатори та винахідники України, 5 заслужених працівників охорони здоров'я України, 2 заслужені працівники фармації України, 1 заслужений юрист України.

Учені НМАПО імені П.Л. Шупика на всіх етапах становлення і розвитку Академії були на передових рубежах української і світової науки. Їхні наукові розроблення відомі не тільки в Україні та в країнах СНД, але й у дальньому зарубіжжі.



## Соціальний проект «Картка киянина» набирає обертів

Затверджений у вересні 2011 року пілотний проект «Картка киянина» розпочав роботу у березні 2012 року і зараз починає переходити у стадію широкого запровадження в м. Києве. Майже 60 тисяч малозабезпечених мешканців столиці отримали картку киянина, ще близько 425 тисяч осіб, насамперед, пільговики та пенсіонери з пенсією до 1500 грн. зможуть до кінця поточного року долучитися до проекту та отримати картку. Цей проект дозволить створити єдиний соціальний реєстр малозабезпечених мешканців міста та вести персональний облік пільг.

Столична влада має намір розширювати соціальний функціонал «Картки киянина». Уже наступного року картка стане універсальним проїзним документом на всі види муніципального громадського транспорту міста. Також у планах – розширення мережі торговельних закладів і аптек, які надаватимуть знижку на товари та лікарські засоби власникам картки. Про це розповів журналістам голова Київської міської державної адміністрації Олександр Попов під час відвідування управління праці та соціального захисту Дніпровської райдержадміністрації, Територіального центру соціального обслуговування Дніпровського району і відділення реабілітації дітей, хворих на церебральний параліч, та дітей-інвалідів. «Сьогодні власники «Картки киянина» отримують знижки до 30% на понад сто найменувань найбільш затребуваних лікарських препаратів у мережі аптек «Фармація». Це одна з перших соціальних послуг, яку ми реалізували в рамках проекту «Картка киянина», – її місто надає вже рік. Не так давно на прохання киян ми розширили цей напрямок. І тепер у соціальних аптеках столиці, які є в кожному районі, власники картки мають можливість придбати всі ліки з асортименту, у тому числі й рецептурні, зі знижкою до 40%», – розповів Олександр Попов. Очільник міста зазначив, що наразі проходить апробацію механізм використання картки для отримання соціальних знижок у мережах супермаркетів, з якими місто уклало меморандум. «Це абсолютно новий напрямок. Але я впевнений, що така форма соціальної підтримки киян буде популярною серед мешканців міста», – сказав голова КМДА.

За словами Олександра Попова, столична влада вже працює над розширенням мережі супермаркетів, у яких власники картки отримуватимуть соціальну знижку. Також на «Картку киянина» перераховуватимуть матеріальну допомогу, яку місто надає малозабезпеченим категоріям населення. Крім того, на часі – надання знижок власникам картки під час відвідування столичних музеїв, комунальних закладів культури та київського зоопарку. Голова КМДА Олександр Попов наголосив, що «Картка киянина» увібрала в себе нові стандарти соціального захисту, викладені в



соціальних ініціативах Президента України Віктора Януковича. Зокрема, йдеться про знижки на лікарські препарати, соціальний захист пенсіонерів, інвалідів (у тому числі дітей-інвалідів), багатодітних сімей тощо.»Переконаний, сьогодні ми працюємо над запровадженням найбільш передового і найбільш ефективного механізму соціального захисту громадян. І за зручністю використання, і за насиченістю соціальними пільгами «Картці киянина» немає рівних», – зазначив Олександр Попов.

Отримувачі карток – мешканці району, які перебували на момент відвідування О. Попова в управлінні праці та соціального захисту Дніпровської райдержадміністрації, відзначали простоту проходження процедури і висловлювали подяку організаторам цієї соціальної ініціативи.

*Сергій Гордієнко*

## В Киевской городской клинической больнице № 5 открыли отделение гемодиализа самого современного образца

23 июля 2013 года наступил день, поднимающий столичное здравоохранение на качественно новый уровень. На базе Киевской городской клинической больницы № 5 открылось высокотехнологическое отделение гемодиализа на 8 мест. Новый спутниковый центр гемодиализа в Святошинском районе столицы, оснащенный аппаратами последнего поколения Dialog+, создан благодаря общей инициативе городской власти и компании «Медиал Б.БН» – уполномоченного представителя в Украине мирового лидера в сфере медицинского оборудования – немецкой компании «V.Braun Avitum AG». Эти компании также обеспечивают полное техническое сопровождение и поставку расходных материалов для проведения диализных процедур.

Во время открытия центра заместитель председателя Киевской городской государственной администрации (КГГА) Виктор Корж заметил, что «почечная недостаточность – это серьезная проблема в целом в Украине и, в частности, в Киеве. В Украине около 470 000 человек живут с хроническим заболеванием почек. Около 4 тысяч человек лечатся методом гемодиализа, это лишь 18% всех пациентов с заболеванием в V стадии, которым нужно такое лечение с использованием аппаратов «искусственная почка». В открытом сегодня отделении гемодиализа 2 комфортабельные смены будут обслуживать до 60 человек, а лече-



ние будет осуществляться за счет средств городского бюджета, то есть для пациентов бесплатно. Кроме того, современный центр гемодиализа позволит сократить пока еще значительную очередь на жизненно важную процедуру, а, значит, и сократить смертность среди больных с почечной недостаточностью. Мы позаботились, чтобы оснащение отделения отвечало самым современным мировым стандартам оказания медицинской помощи».

Кроме аппаратов гемодиализа в отделении установлена высокоэффективная система водоочистки, внедрены новейшие технологии защиты от заражения трансмиссивными инфекциями. Отдельный зал предусмотрен для инфу-



цированных гепатитами и ВИЧ. Это совместные большие инвестиции в здоровье киевлян в рамках государственного и частного сотрудничества, но данная цель оправдывает все затраты, поскольку речь идет о жизни сотен и тысяч людей, для которых заместительная почечная терапия является пожизненной или длительной на период, предшествующий пересадке почки. Человек должен жить, а за жизнь нужно бороться. Человеческий фактор является приоритетом нашей социальной политики. Между словами гемодиализ и жизнь всегда стоит знак равенства для людей с острой или хронической почечной недостаточностью.

Директор департамента здравоохранения КГГА Виталий Мохорев отметил, что открываемое отделение диализа в Киевской больнице № 5 отличается от других четырех существующих наиболее современным оборудованием, и считает его одним из лучших в Украине.

По его данным, служба диализа в городе Киеве представлена на базе 4 лечебно-профилактических учреждений: отделение гемодиализа городского научно-практического центра нефрологии и гемодиализа на базе Киевской городской клинической больницы № 3, отделение гемодиализа Александровской клинической больницы, отделение гемодиализа и эфферентных методов лечения Киевской городской детской клинической больницы № 1, а также отделение гемодиализа детской клинической больницы № 6.



Он сообщил, что на сегодняшний день в Киеве 350 больных, нуждающихся в постоянном диализе, еще около 200 человек нуждаются в таком лечении не каждый день. Мохорев подчеркнул, что во всем мире только 20–25% нуждающихся в такой форме лечения, получает его. «В Киеве достигнуты передовые показатели обеспечения больных с по-





чечной недостаточностью необходимым лечением – на 30% больные обеспечены необходимым диализом», – отметил он. Ежегодно количество больных с хронической почечной недостаточностью в Украине увеличивается на 5 тысяч человек. На диализе больной может прожить до 20 лет, но в среднем живут около 10 лет. Сама процедура продолжается около 4–6 ч. В целом по Украине гемодиализную помощь получают около 90 человек на 1 млн. населения, в то время как в Германии – 925 человека на 1 млн, а в Японии – 2010 человека на 1 млн.

На учете в Киеве состоят почти 3000 больных с хроническим поражением почек, среди которых в более чем 400 случаях болезнь достигла V стадии, когда жизненно необходимо применение заместительной диализной почечной терапии. Наибольшая численность больных с V стадией хронической болезни почек зарегистрирована в Дарницком (156), Днепровском (127) и Святошинском (46) районах столицы.

Данное отделение открывается в рамках государственной программы «Здоровье киевлян» на 2012–2016 гг. с финансированием в 7,5 млрд грн. по направлению гемодиализа.

Результатом открытия отделения гемодиализа стало также появление дополнительных рабочих мест. Штат отделения, в котором будут работать высококвалифицированные врачи – нефрологи, диализные сестры и обслуживающий персонал, составляет 11 человек. Все они прошли обучение при поддержке «B. Braun Avitum AG» и договоренности мэрии.



В заключение Виктор Корж подытожил: «Мы и дальше намерены расширять сеть отделений и центров гемодиализа в Киеве. Председатель КГГА Александр Попов держит это направление под своим контролем и нам приятно сознавать, что в лице немецкой компании «B. Braun Avitum AG», мирового лидера в производстве диализного оборудования мы нашли надежного партнера для установления долгосрочного сотрудничества. Мы внимательно рассматриваем и другие инициативы и варианты инвестиционных проектов уполномоченного представителя компании «Медикал Б.БН» Людмилы Руденко как в расширении создания новых центров гемодиализа, так и в строительстве совместного предприятия по производству расходных материалов и специальных компонентов для аппаратов искусственной почки».

Людмила Руденко заверила, что она и дальше будет прикладывать все усилия, чтобы современный гемодиализ развивался в Украине, и больше не было очереди за получением такой помощи среди больных. «Мы сегодня сделали еще один шаг в развитии здравоохранения столицы Украины, надеюсь не последний, благодаря открытию новых мощностей диализная помощь будет все более доступна для населения Украины».

*Сергей Гордиенко, канд. мед. наук*

# Международный Форум Экспертов «Рак шейки матки: актуальность проблемы и возможности профилактики»

17 сентября 2013, Киев

14 сентября 2013 года в Киеве состоялся **Международный Форум Экспертов «EXCEL – Expert Speakers’ Forum»**, посвященный проблеме рака шейки матки и возможностям его профилактики. В мероприятии приняли участие ведущие зарубежные и украинские специалисты в области акушерства и гинекологии, клинической онкологии и эпидемиологии. Форум прошел при поддержке компании **ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина**.

В Украине Международный Форум Экспертов EXCEL состоялся впервые. Более 80 украинских специалистов здравоохранения получили актуальную информацию об эпидемиологии вируса папилломы человека (ВПЧ) и заболеваемости раком шейки матки (РШМ), а также о современных стратегиях профилактики заболевания.

Хавьер Бош, доктор медицины, руководитель Информационного Центра ВОЗ по профилактике РШМ сообщил: «рак шейки матки является острой проблемой в системе здравоохранения многих стран. Исследования этого заболевания продолжают, вводятся новые врачебные практики, рекомендации и превентивные стратегии для уменьшения динамики распространения ВПЧ и количества случаев РШМ. Форум EXCEL предоставляет исключительную возможность обмена опытом, информирования научной и медицинской общественности о последних наработках в этой сфере».

Эксперты напомнили, что РШМ, возбудителями которого также являются онкогенные штаммы ВПЧ, представляет серьезную угрозу для здоровья, репродуктивных функций и жизни женщин всего мира. Ежегодно в мире регистрируют более 530 тысяч первичных пациенток с РШМ. Более того, прогнозы свидетельствуют о том, что к 2050 году эта цифра может увеличиться вдвое.

Основными превентивными мерами в стратегии борьбы с РШМ признаны скрининг и вакцинопрофилактика. Сви Чонг Квик – Клинический директор и Главный консультант по акушерству и гинекологии Центра Гинекологического скрининга и лечения Парквей (Гонконг) – рассказал: «Ранее, до открытия роли ВПЧ в развитии РШМ и изобретения вакцины против ВПЧ, скрининг был основным методом профилактики РШМ. Но даже эффективное наблюдение не гарантирует, что пациент избежит заболевания. Самым действенным подходом к профилактике РШМ на данный момент считается комплексная профилактика, включающая внедрение скрининговых программ и вакцинации против

ВПЧ. При этом, наиболее эффективной считается вакцинопрофилактика девочек в возрасте 10–14 лет».

Принимая во внимание опасность заболевания, в ряде стран были разработаны специальные программы, которые позволили значительно снизить показатели инфицирования ВПЧ и заболеваемости РШМ. Так, в Западной Европе регулярные профилактические осмотры и скрининг проходят в среднем 70% женского населения и 80% – в США. В 2011 году вакцинация против РШМ уже была внедрена в 43 странах мира. В Европейском Союзе большинство стран, 19 из 29, включая Исландию и Норвегию, на 2012 год ввели вакцинацию девочек в возрасте 10–14 лет, и 10 стран – дополнительную вакцинацию женщин до 26 лет.

«Сегодня средний показатель смертности от РШМ в европейских странах в 3 раза ниже, чем в странах Африки. Однако статистика стран СНГ пока далека от достижений Западной Европы», – сообщила Галина Минкина, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета. – «Это связано в первую очередь с пренебрежительным отношением женщин к регулярным профилактическим осмотрам, а также недостаточно распространенным применением вакцинопрофилактики против ВПЧ в странах СНГ».

«Ситуация с заболеваемостью и смертностью от РШМ в Украине не утешительна – ежедневно около 6 женщин умирают от этого заболевания», – напомнила Главный внештатный специалист МЗ Украины, профессор Татьяна Татарчук. – «В то же время, сейчас, когда мы знаем причину заболевания, у нас есть возможность с помощью бивалентной вакцины предупредить предраковые поражения шейки матки у 9 из 10 женщин». Министерство здравоохранения Украины приняло во внимание международный опыт и эффективность внедрения превентивных программ в западных странах и в 2013 году было сделано несколько прогрессивных заявлений представителями МЗ Украины о включении вакцинации против ВПЧ в новый национальный календарь прививок Украины.

Украинские специалисты – участники Форума EXCEL – выразили надежду на успешную реализацию инициативы МЗ Украины и подтвердили важность повышения уровня осведомленности о проблеме как врачей, так и населения, для изменения ситуации с заболеваемостью и смертностью от РШМ в Украине.





# Адаптация мировых практик лечения эндометриоза в украинском социуме

О.П. Танько<sup>1</sup>, М.В. Самойлова<sup>2</sup>, Р.А. Сафонов<sup>3</sup>, С.И. Гайворонская<sup>1</sup>, О.Ю. Машкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет,

<sup>3</sup>Межрегиональный перинатальный центр КУЗ ОКБ «ЦЭЦМП и МК»

Эндометриоз (Э) – это широко распространённое заболевание, поражающее от 8,0% до 15,0% женщин репродуктивного возраста, он является причиной нарушения репродуктивной функции, инвалидизации, потери чувства полноценности.

В работе изложены современные мировые тенденции в лечении Э – заболевания, частота которого неуклонно растёт. Показана ведущая роль гестагенов в реализации целей медикаментозной терапии, повышении репродуктивного потенциала и улучшения качества жизни женщин. Приведены результаты исследований европейских, японских коллег. Освещен собственный опыт авторов в сравнении эффективности различных гестагенов для лечения Э.

**Ключевые слова:** эндометриоз, гестагены, синдром хронической тазовой боли, репродуктивный потенциал.

В настоящее время вследствие широкой распространенности эндометриоз (Э) перестает быть только медицинской проблемой и приобретает все более выраженный социальный характер, так как приводит к нарушению репродуктивной функции, инвалидизации и неполноценности, нанося большой физический и моральный ущерб наиболее активной части женского населения [1, 5, 14, 15].

По определению ВОЗ эндометриоз – дисгормональный, иммунозависимый и генетически обусловленный патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, морфологически и функционально схожей с эндометрием.

Э – хроническое заболевание, требующее долгосрочной терапии.

Э диагностируется у 70% пациенток с хронической тазовой болью [2, 4, 7, 9].

Консервативную терапию эндометриозной болезни применяют как лечение первой линии [4, 6, 7].

## Цели медикаментозной терапии:

- Создать гипоэстрогенную гормональную среду для снижения трофики эндометриозной ткани.
- Вызвать псевдодецидуализацию и атрофию эндометрия.
- Уменьшить выраженность болевого синдрома.
- Повысить репродуктивный потенциал.
- Улучшить качество жизни.

Хирургическое удаление эндометриозных гетеротопий используют при неэффективности медикаментозной терапии и наличии распространенных стадий болезни. Однако даже при самой совершенной хирургической технике риск рецидива заболевания остается высоким и составляет 40–50% в течение 5 лет после хирургического вмешательства [6, 8, 14].

Клинический протокол, регламентирующий действия врача при генитальном Э, включен в приказ № 582 МЗ Украины от 15.12.2003. В протоколе изложены шифры Э в соответствии с МКБ-10 и топическая классификация эндометриозной болезни. Согласно представленной классификации четко, понятно и аргументированно обоснованы

алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий при указанной патологии [6].

Однако в течение последних 10 лет произошли значительные события в изучении патогенетических основ и лечебных подходов применительно к Э.

В сентябре 2011 г. состоялся Всемирный конгресс по эндометриозу (Монтпелье, Франция); в октябре 2012 г. – конгресс FIGO (Рим, Италия), на которых предложены новые биохимические диагностические тесты для неинвазивной диагностики эндометриозной болезни, показаны возможности органосохраняющей хирургии, рассмотрены пути решения проблемы глубокого инфильтрирующего Э, изложены результаты рандомизированных клинических исследований с применением консервативной терапии Э.

В настоящее время широко используют рекомендации Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) применительно к установлению диагноза и лечению эндометриозной болезни. Согласно данному документу рекомендуется применять агонисты ГнРГ, даназол, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены в качестве гормональных методов лечения для женщин с подтвержденным Э, а прогестагены – как препараты первой линии терапии Э.

Агонисты ГнРГ являются «золотым стандартом» в лечении эндометриозной болезни, однако, вследствие выраженных побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией и проявляющихся в виде вазомоторных симптомов (приливы жара), бессонницы, головной боли, снижения либидо, депрессии, артралгии, ухудшения эластичности кожи, атрофических изменений урогенитального тракта, не могут применяться длительно и требуют назначения add – back – «вспомогательной» терапии.

Эстрогены, входящие в КОК, могут стимулировать рост эндометриозной ткани, вследствие контрацептивных эффектов подавляют функцию яичников, формируют аномальный фолликулогенез, что негативно влияет на репродуктивную функцию пациенток с Э.

Поэтому, согласно рекомендациям ESHRE, прогестагены «можно рассматривать как наиболее оптимальный вариант лечения при эндометриозной болезни, поскольку они эффективно уменьшают количество баллов при оценке симптомов согласно классификации Американского общества фертильности, уменьшают выраженность боли, а также стоят недорого и вызывают меньшее количество побочных реакций».

В призма дифференцированных подходов к лечению эндометриозной болезни особого внимания заслуживают результаты исследования авторской группы (Джо Китаваки, Изуми Кусуки, Каоруко Яманака и Изуми Суганума) отделения акушерства и гинекологии медицинского университета префектуры Киото (Япония), опубликованные в Европейском журнале акушерства, гинекологии и репродуктивной биологии в статье «Поддерживающая терапия диеногестом после приема агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для лечения тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом» [10].

Клиническая характеристика участниц исследования

| Показатели                               | Группа G (n=38) | Группа D (n=33) | P     |
|--|-----------------|-----------------|-------|
| Возраст (лет)                            | 38,0±7,8        | 36,8±8,1        | 0,506 |
| Рост (см)                                | 160,1±4,7       | 158,3±5,4       | 0,154 |
| Масса тела (кг)                          | 53,6±6,8        | 53,7±9,6        | 0,993 |
| Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )   | 20,9±2,3        | 21,4±3,9        | 0,491 |
| Количество родов (%)                     | 18 (47)         | 16 (48)         | 0,925 |
| Бесплодие в анамнезе (%)                 | 5 (13)          | 4 (12)          | 0,896 |
| Степень I и II по rASRM (%)              | 19 (50)         | 16 (53)         | 0,899 |
| Эндометриома (%)                         | 12 (32)         | 10 (30)         | 0,908 |
| Глубокий инфильтрирующий эндометриоз (%) | 18 (47)         | 16 (48)         | 0,925 |
| Аденомиоз (%)                            | 16 (42)         | 10 (33)         | 0,300 |

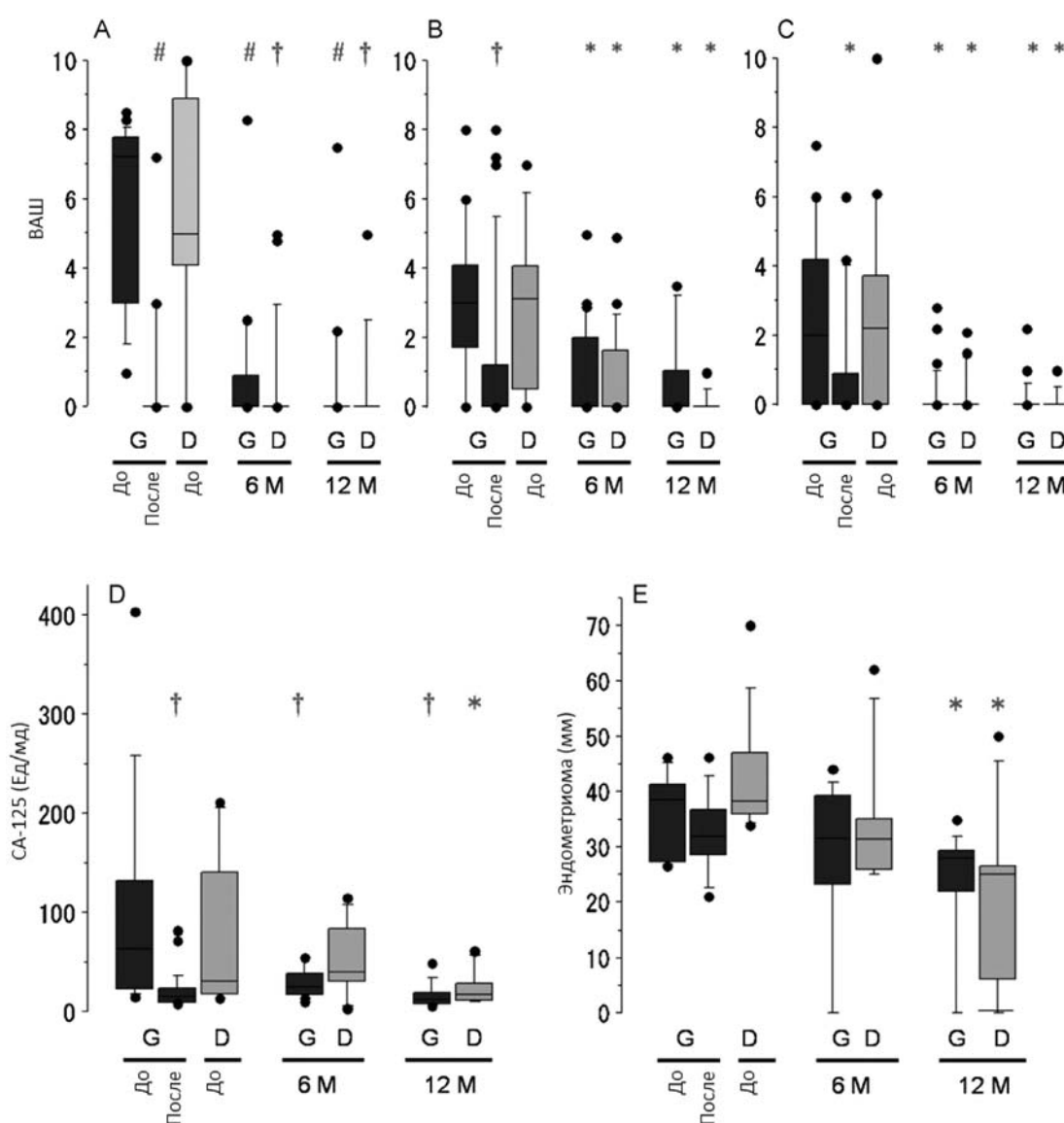


Рис. 1. Изменение показателей оценки дисменореи, неменструальной тазовой боли и диспареунии по шкале ВАШ; динамика уровня сыровоточного СА 125 в обеих клинических группах с применением критерия Краскела – Уоллиса и непараметрического критерия Данна



Авторами проведено перспективное нерандомизированное клиническое исследование с участием пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с Э, с целью оценки возможности длительного приема диеногеста после лечения агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) для продления эффекта ослабления тазовой боли и уменьшения количества межменструальных маточных кровотечений.

В исследование были включены пациентки с диагнозом «эндометриоз», подтвержденным при лапароскопической операции, страдающие рецидивирующей тазовой болью, ассоциируемой с Э. В течение 6 мес до включения в исследование ни одна пациентка не перенесла операцию и не получила гормональную терапию с применением агонистов ГнРГ, даназола или комбинации эстрогена и прогестина. Пациенток исключали из исследования, если у них выявляли: новообразование в матке; воспалительные заболевания тазовых органов; иные эндокринные заболевания или противопоказания для приема эстрогенов или прогестина. Степень распространения Э оценивали согласно пересмотренной классификации Американского общества репродуктивной медицины (клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 1).

Пациенткам группы G вводили бусерелина ацетат 1,8 мг или лейпролерина ацетат 1,88 мг в виде подкожной инъекции, выполняемой один раз в месяц в течение 4–6 мес, начиная с 1–5-го дня менструального цикла. Затем назначали диеногест в дозе 1 мг/сут в течение 12 мес. Дозу диеногеста повышали до 1,5 мг или 2 мг/сут, если у пациентки возникало неконтролируемое межменструальное кровотечение.

Женщины группы D получали только диеногест в дозе 2 мг/сут в течение 12 мес, начиная с 1–5-го дня менструального цикла без предшествующей эндокринной терапии.

Каждые 1–2 мес пациенткам проводили медицинское обследование, включавшее оценку уровня боли согласно шкале ВАШ, контроль цикла и побочных эффектов, гинекологический осмотр, вагинальное УЗИ, клиничко-лабораторное обследование. Сывороточный уровень СА 125 оценивали в рамках радиоиммунного анализа. Эндометриозы диагностировали на основании результатов трансвагинального УЗИ, если их диаметр был > 2,5 см. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (L2 – L4) оценивали путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с QDR – 4,500.

На рис. 1 отражены полученные в результате исследования показатели дисменореи, уровня неменструальной тазовой боли по шкале ВАШ, диспареунии, сывороточного уровня СА 125 и диаметра эндометриоза в обеих группах (G и D). Авторами установлено, что в группе G прием агониста ГнРГ в течение 4–6 мес уменьшил показатели дисменореи ( $p < 0,001$ ), неменструальной тазовой боли ( $p < 0,01$ ) и уровень диспареунии ( $p < 0,05$ ) при оценке по шкале ВАШ. Уменьшение этих показателей сохранилось и при последующем приеме диеногеста в течение 6 и 12 мес.

В группе D прием диеногеста в течение 6 и 12 мес также значительно уменьшил показатели оценки трех типов боли по шкале ВАШ.

Авторами установлено, что сывороточный уровень СА 125 значительно снижился после приема агониста ГнРГ, данное снижение сохранялось во время последующего приема диеногеста ( $p < 0,01$ ). При этом в группе D значительное уменьшение уровня СА 125 было зафиксировано лишь через 12 мес после приема диеногеста ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах диаметр овариальных эндометриозов значительно уменьшался в процессе лечения ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования отмечено, что показатель графической оценки величины менструальной кровопотери (ГОВК) в группе G в течение первых шести месяцев приема диеногеста

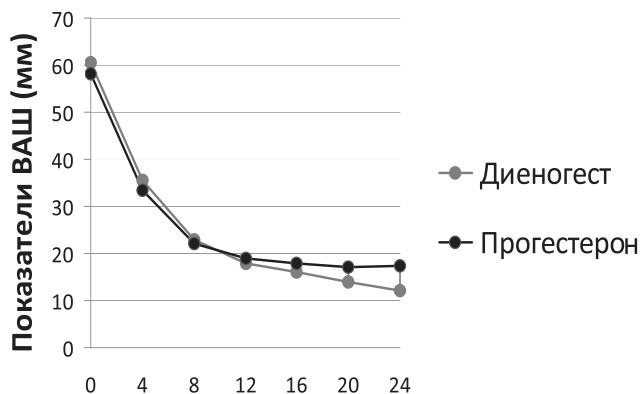


Рис. 2. Изменение интенсивности болевых ощущений согласно ВАШ

та был значительно ниже, чем в группе D ( $p < 0,001$ ). Однако в группе D показатель ГОВК в течение вторых 6 мес приема препарата практически сравнивался с аналогичными показателями группы G. Авторы заключают, что на фоне приема диеногеста (группа D) происходит плавное, постепенное снижение показателей СА 125, ГОВК и уменьшение размеров эндометриоза яичников.

Через 12 мес приема диеногеста средний уровень МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2 – L4) составил  $1,028 \pm 0,150$  г/см<sup>2</sup> в группе G и  $0,958 \pm 0,042$  г/см<sup>2</sup> в группе D, что свидетельствовало об отсутствии существенных различий между группами.

Таким образом, в результате проведенного исследования авторы установили, что:

- комплексное лечение агонистом ГнРГ с последующим приемом диеногеста способствует продолжительному ослаблению тазовой боли, ассоциируемой с эндометриозом, и предотвращает развитие рецидива;
- поддерживающая терапия с применением диеногеста в течение 12 мес является практичным и эффективным лечением, длительно обеспечивающим сохранение уровня облегчения синдрома хронической тазовой боли (СХТБ);
- примененный метод значительно уменьшает количество межменструальных маточных кровотечений в начальной фазе лечения.

В информационном письме МЗ Украины про нововведение в системе здравоохранения № 331 – 2012, разработанном член-корр. НАМН Украины д-ром мед. наук, профессором Ю.П. Вдовиченко, д-ром мед. наук Н.Я. Жилкой, канд. мед. наук И.И. Шевчуком, отмечено, что в 2011 г. препарат был зарегистрирован в Украине и за прошедшее время «накоплен опыт применения препарата в рутинной клинической практике учреждений здравоохранения гинекологического профиля. Этот опыт свидетельствует о высоком уровне эффективности и профиле безопасности препарата Визан (диеногест 2 мг/сут). В качестве препарата первой линии рекомендуется для внесения в локальные протоколы лечения генитального Э, что соответствует национальному протоколу по использованию класса прогестина при лечении Э (Б.М. Венцковский, В.Н. Запорожан, 2005).

Среди препаратов прогестеронового ряда, одобренных для лечения Э, можно отметить медроксипрогестерон ацетат, норэтистерона ацетат, гестринон, дидрогестерон, собственно прогестерон [1, 5, 14, 15].

Нами были проведены сравнительные рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности и переносимости диеногеста в дозе 2 мг/сут и прогестерона

Наличие побочных эффектов на фоне терапии диеногестом и прогестероном

| Показатель            | Диеногест 2 мг (n=34) |      | Прогестерон 150 мг (n=32) |      |
|-----------------------|-----------------------|------|---------------------------|------|
|                       | n                     | %    | n                         | %    |
| Головная боль         | 6                     | 17,6 | 8                         | 25   |
| Увеличение массы тела | 1                     | 2,9  | 4                         | 12,5 |
| Депрессия             | -                     | -    | 3                         | 9,4  |
| Снижение либидо       | -                     | -    | -                         | -    |
| Акне                  | 2                     | 5,9  | 4                         | 12,5 |
| Алопеция              | -                     | -    | -                         | -    |
| Нарушение сна         | -                     | -    | 3                         | 9,4  |
| Сухость влагалища     | -                     | -    | -                         | -    |
| Приливы               | -                     | -    | -                         | -    |

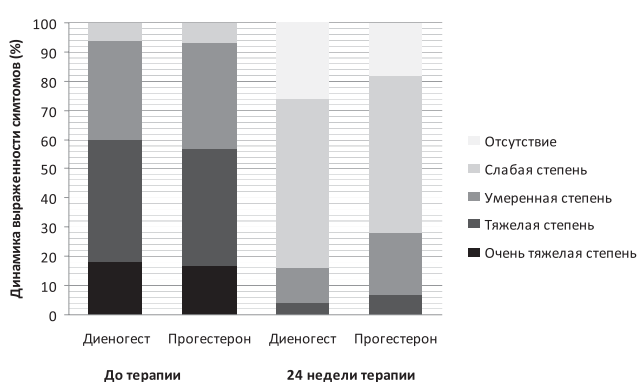


Рис. 3. Снижение интенсивности боли в процессе лечения

на в дозе 50 мг, применяемого три раза в сутки для лечения СХТБ, ассоциированной с эндометриозом.

Под наблюдением находились женщины в возрасте от 18 до 45 лет с гистологически подтвержденным Э I–IV стадии согласно классификации Американского общества фертильности (r – AFS, 1985).

Обследованы 72 женщины, 37 из них принимали перорально диеногест в дозе 2 мг/сут в течение 24 нед; 35 пациенток получали прогестерон по 50 мг сублингвально три раза в сутки в том же временном интервале. Женщины были сопоставимы по возрасту, массе тела, данным соматического и гинекологического анамнеза. Прием обоих препаратов ассоциировался с существенным снижением болевых ощущений по системе ВАШ.

При этом изначально счет ВАШ составлял 60,2 (±23,1) мм для женщин, принимавших диеногест, и 58,4 (±22,3) мм для пациенток, использовавших прогестерон. После 24 нед терапии значения ВАШ уменьшились до 12,8 (±15,2) мм в группе женщин с диеногестом и до 16,7 (±20,0) мм в группе женщин, получавших прогестерон. Следовательно, абсолютное снижение счета по шкале ВАШ составило 47,4 (±24,1) мм в группе пациенток, принимавших диеногест, и 38,1 (±23,2) мм в группе, использовавшей для лечения прогестерон.

Таким образом, показатели счета ВАШ для группы диеногеста отличались на 9,3 мм от показателей для группы прогестерона при доверительном интервале 95%, что свидетельствовало о большей результативности применения диеногеста для купирования СХТБ у пациенток с Э.

Согласно шкале ВАШ 97,4% женщин, принимавших диеногест, отметили существенное снижение болевых ощущений через 24 нед терапии (p<0,001).

Несомненно, позитивным моментом является полное отсутствие болевых ощущений после проведения 24-недельного курса терапии у 26,2% женщин, принимавших диеногест. Для группы, пролеченной прогестероном, этот показатель составил 17,6% (рис. 3).

Наиболее частым негативным побочным эффектом в ходе проводимой терапии для обеих групп пациенток была головная боль; в группе исследуемых, принимавших диеногест, она встречалась у 17,6%; для пациенток, использовавших прогестерон, этот показатель был существенно выше и составил 25%, также в этой группе чаще отмечались увеличение массы тела (12,5%); депрессия (9,4%); акне (12,5%); нарушение сна (9,4%) (табл. 2).

Меньшая выраженность негативных побочных эффектов при приеме диеногеста частично объясняется отсутствием минералкортикоидной и глюкокортикоидной активности и метаболической нейтральностью данного препарата.

В результате проведенного рандомизированного клинического исследования с участием пациенток, страдающих эндометриозом, диеногест в дозе 2 мг/сут с продолжительностью терапии в течение 24 нед продемонстрировал благоприятный профиль толерантности, статистически значимое снижение тазовой боли по шкале ВАШ, что позитивно влияло на качество жизни женщин, находившихся под наблюдением.

**Адаптація світових практик лікування ендометріозу в українському соціумі**  
**О.П. Танько, М.В.В. Самойлова, Р.А. Сафронов, С.І. Гайворонська, О.Ю. Машкіна**

Ендометріоз (Е) – значно поширене захворювання, що вражає від 8,0% до 15,0% жінок репродуктивного віку і є причиною порушення репродуктивної функції, інвалідизації, втрати почуття повноцінності. У роботі викладені сучасні світові тенденції в лікуванні Е – захворювання, частота якого невпинно зростає. Наведена провідна роль гестагенів у реалізації цілей медикаментозної терапії, підвищенні репродуктивного потенціалу та покращанні якості життя жінок. Відображені результати досліджень європейських, японських колег. Висвітлений власний досвід авторів у порівнянні ефективності різних гестагенів щодо лікування Е.

**Ключові слова:** ендометріоз, гестагени, синдром хронічного тазового болю, репродуктивний потенціал.



**Adaptation of endometriosis treatment world practices in ukrainian society**

**O.P. Tanko, M.V. Samoylova, R.A. Safonov, S.I. Gayvoronska, O.U. Mashkina**

Endometriosis is a wide spread pathology that effects 8,0 to 15,0% of reproductive – age women causing a reproductive function failure, invalidism and inferiority complex.

In the article contemporary world trends of endometriosis, disease which frequency raises steadily, treatment are stated. The leading role of gestagens in realization of medicamental treatment aims, increasing of reproductive potential and life quality improvement is shown. The results of European and Japanese authors' investigations are noted. The authors own experience in comparing of different gestagens effectiveness for endometriosis treatment is demonstrated.

**Key words:** *endometriosis, gestagens, chronic pelvic pain syndrome, reproductive potential, treatment algorithm.*

**Сведения об авторах**

**Танько Ольга Петровна** – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4; тел.: (057) 707-73-28

**Самойлова Мария Витальевна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13

**Сафонов Роман Анатольевич** – Межрегиональный перинатальный центр КУЗ ОКБ «ЦЭМП и МК», 61023, г. Харьков, пр. Правды, 13;

**Гайворонская Светлана Ивановна** – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, пр. Ленина 4

**Машкина Оксана Юрьевна** – Межрегиональный перинатальный центр КУЗ ОКБ «ЦЭМП и МК», 61023, г. Харьков, пр. Правды, 13

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.И. Кира. – СПб, 2002 – 452 с.
2. Запорожан В.Н., Евдокимова В.В. Комплексная терапия наружного генитального эндометриоза с применением иммуномодуляторов // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 6 (8). – С. 6–9.
3. Захаренко Н.Ф., Косей Н.В., Коломиец Л.М. Эндометриоз: поиск фармакотерапевтического компромисса // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 52–58.
4. Інформаційний лист МОЗ України про нововведення в системі охорони здоров'я № 331–2012. Лікування ендометріозу /Вдовиченко Ю.П., Жилка Н.Я., Шевчук І.І. – К., 2012.
5. Ищенко А.И. Эндометриоз. Диагностика и лечение /А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М.: ГОЭТАР – Медицина, 2002. – 115 с.
6. Наказ № 582 МОЗ України від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». – К., 2003.
7. Рожковська Н.М., Кротенко К.Т. Клінічна ефективність диференційованої гормональної терапії зовнішнього генітального ендометріозу // Репродуктивна ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 41–44.
8. Танько О.П., Самойлова М.В.В., Гайворонская С.И., Выговская Л.А. Синдром хронической тазовой боли в практике гинеколога // Таврический медико – биологический вестник. – 2012. – Том 15. – № 2, ч. 1 (58). – С. 296–301.
9. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetat for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double – blind, multicenter, controlled trial // Fertil. Steril. 2008; 91:675–681.
10. Kitawaki I., Izumi Kusuki, Kaoruko Yamanaka, Izumi Suganuma Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin – releasing hormone agonist treatment for endometriosis – associated pelvic pain // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 157 (2011). – P. 2012–2016.
11. Momoeda M., Harada T., Terakava N. et al. Long – term use of dienogest for the treatment of endometriosis // J. Obstet. Gynecol. Res. 2009; 35:1069–1076.
12. Momoeda M., Harada T., Terakava N. et al. Long – term use of dienogest for the treatment of endometriosis // J. Obstet. Gynecol. Res. 2009;35:1069–1076.
13. Shimiku Y., Takeuchi T., Mita S., et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D I gene expression // Mol. Hum. Reprod.2009; 15: 693–701.
14. Shindler A.E., Christensen B., Henkel A. et al. High – dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis // Gynecol. Endocrinol. 2006; 22: 9–17.
15. Vercelini P., Somigliana E., Viganò P. et al. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach / Gynecol. Endocrinol. 2009 (25): 149–158
16. Walle R.F., Sciarra I. Eydometriosis: treatment strategies / Ann. N.Y. Sci. 2003: 997: 229–239.

Статья поступила в редакцию 28.08.2013

# Квант 4 – нова якісна та кількісна ДНК-діагностика основних типів вірусів папіломи людини в Україні

С.І. Жук<sup>1</sup>, А.М. Кошмеринська<sup>2</sup>, О.А. Таран<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Житомирський обласний онкологічний диспансер

<sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У статті зазначено, що віруси папіломи людини (ВПЛ) 6,11,16,18-го серотипів є найбільш поширеними причинами доброякісної та злоякісної патології аногенітальної ділянки жіночого населення репродуктивного віку на території України. Тому необхідно проводити їх визначення при патології шийки матки запального та незапального генезу. Квант 4 є новітнім сучасним методом ДНК-діагностики даних серотипів ВПЛ в режимі реального часу. За допомогою методики Квант 4 можливо проконтролювати правильність забору біологічного матеріалу для дослідження медичним персоналом та оцінити клінічно значущий рівень вірусного навантаження на організм жінки, а це в свою чергу дозволяє розробляти індивідуальний підхід до лікування та проконтролювати якість лікувального процесу

**Ключові слова:** папіломavirusна інфекція, Квант 4, методика, ДНК-діагностика.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найбільш поширеною інфекцією, яка передається статевим шляхом, та може бути причиною розвитку раку аногенітальної локалізації [7, 9]. У світі щорічно реєструють близько 500 тис. нових випадків раку шийки матки, що посідає за частотою друге місце серед онкологічної патології у жінок [15].

Важливим питанням є типування вірусу залежно від онкогенного ризику.

Деякі типи ВПЛ є небезпечними з точки зору онкології, а саме високоонкогенні. Установлено, що ВПЛ 16-го і 18-го серотипів спричинюють близько 70% раку шийки матки в світі і є найбільш поширеними серед цієї групи вірусів. 16-й тип є причиною плоскоклітинного раку, 18-й тип залишається основним у виникненні аденокарциноми. 6-й і 11-й типи належать до низькоонкогенних, які призводять до розвитку 90% гострокінцевих кондилом.

У зв'язку з цим, для запобігання розвитку онкологічної патології необхідною є своєчасна діагностика даної групи вірусів за допомогою клінічного огляду, цитологічного дослідження, гістологічного дослідження біоптату шийки матки та молекулярно-біологічного методу дослідження.

Оскільки на території України найбільш поширеними типами ВПЛ є 6,11,16,18-й серотипи, які можуть стати причиною розвитку гострокінцевих кондилом та цервікальної інтраепітеліальної неоплазії різних ступенів важкості, і як наслідок – онкопатології, необхідною є їх типоспецифічна ДНК-діагностика з кількісним визначенням. Результати проведених досліджень і лягли в основу розроблення сучасної ДНК-діагностики в режимі реального часу за допомогою Квант 4.

**Мета дослідження:** ДНК-діагностика найбільш поширених в території України типів (6,11,16,18) та кількісне визначення ВПЛ за допомогою Квант 4 (HPV КВАНТ 4 ДНК-технології, Росія) в режимі реального часу, а також контроль за-

бору матеріалу медичним персоналом у пацієнток із патологією шийки матки. За допомогою даної ДНК-діагностики також можливо провести передвакцинальне визначення ВПЛ та контроль проведеної вакцинації. Крім того, за допомогою даного методу можна оцінити ефективність лікування клінічних проявів ВПЛ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 97 жінок репродуктивного віку з різною патологією шийки матки. Патологічні зміни шийки матки були представлені запальними змінами шийки матки (ендо- та екзоцервіцити), ектропіозом шийки матки, площинними кондиломами шийки матки, цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки легкого ступеня, цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки помірного ступеня та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки важкого ступеня.

Комплекс обстежень включав звичайний гінекологічний огляд з одночасним забором матеріалу з екзо- та ендцервіксу для бактеріологічного та цитологічного дослідження, кольпоскопію (звичайну та розширену) та залежно від показань біопсію з патологічного вогнища шийки матки з наступним гістологічним дослідженням.

Діагностика ВПЛ базувалась на принципі методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням процесу ампліфікації ДНК, що полягала в повторюваних циклах: температурній денатурації ДНК, відбитку праймерів з комплементарними послідовностями і наступної добудови полінуклеотидних ланцюгів із даних праймерів Таq-полімеразою.

Набір реагентів HPV КВАНТ 4 призначений для діагностики, типування та кількісного визначення ДНК ВПЛ низького онкогенного ризику (ВПЛ 6,11) та високого онкогенного ризику (ВПЛ 16,18). Особливостями набору була специфічність та контроль забору матеріалу.

Дослідження виконували у жінок в фолікулярну фазу менструального циклу до проведення будь-яких інших методів обстеження. Жодна з них перед дослідженням не отримувала ніякого лікування та не санувалася. Усі пацієнтки були соматично здорові, перед дослідженням протягом 24 год утримувалися від коїтуса та не відзначали у себе кров'янистих виділень з піхви.

Забір матеріалу проводили перед бімануальним обстеженням, попередньо видаливши стерильним ватним тампоном слиз, запальний ексудат і обробивши шийку матки стерильним фізіологічним розчином. При заборі матеріалу із ендцервіксу зонд вводили в канал шийки матки на 0,5–1,5 см, а при отриманні матеріалу з екзоцервіксу обережно зішкрябами ексфолювативний клітинний матеріал із піхвової частини шийки матки, зони трансформації.



Зразки отриманого матеріалу транспортували до лабораторії в замороженому вигляді.

Отримані результати обробляли за допомогою пакета прикладних програм для статистичного оброблення «Excel».

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті виконаного дослідження встановлено, що вік пацієнок, які підлягали обстеженню, коливався в межах від 17 до 56 років, основну вікову групу від 21 до 40 років склали 70 жінок (72,2%). Забір біоматеріалу у всіх пацієнок проведено правильно, тобто контроль забору у жодної з обстежуваних не був меншим за 10<sup>4</sup>. Скарги на виділення з піхви (слизові, молочно-кислі, з неприємним запахом) пред'являли 83 (85,6%) пацієнтки. Під час проведення обстеження у пацієнок з патологією шийки матки були верифіковані наступні патологічні зміни: енцервіцит був діагностований у 29 пацієнок (29,9%), дисплазія легкого ступеня виявлена у 31 жінки (31,1%), помірна дисплазія була встановлена у 10 хворих (10,3%), важку дисплазію діагностували у 5 пацієнок (3,1%) та ектропіон у 22 жінок (22,7%). ВПЛ виявлено у 22 хворих (22,6%) при патології шийки матки. Серед низькоонкогенних вірусів 6-й тип встановлено у 6 пацієнок (6,1%), а серед високоонкогенних типів 16-й тип вдалось діагностувати у 14 пацієнок (14,4%), 18-й тип лише у 2 жінок (2,1%). Клінічно значуще навантаження вірусу відзначено у хворих, в яких виявлено 16-й тип вірусу, що є основною причиною розвитку плоскоклітинної карциноми. Даний показник коливався у межах від 10<sup>5,0</sup> до 10<sup>8,0</sup>. У даних пацієнок з клінічно значущим навантаженням вірусу цитологічно та гістологічно було діагностовано цервікальну інтраепітеліальну неоплазію шийки матки різного ступеня.

Виявлені ВПЛ, наведені на малюнку.

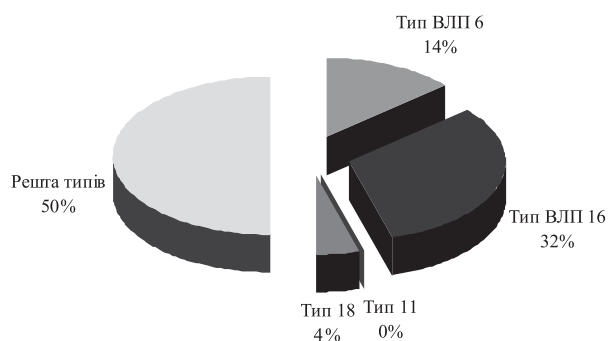
Таким чином, згідно з отриманими даними ВПЛ 6, 11, 16-го та 18-го типів є найбільш поширеними на території України і складають основний відсоток доброякісної та злоякісної патології аногенітальної ділянки, тому своєчасна діагностика даних типів дозволить правильно вибрати тактику лікування та контролювати якість отриманої терапії та диспансерного спостереження.

Установлено, що Квант 4 є високоінформативною сучасною новою методикою ДНК-діагностики ВПЛ, що має значні перспективи застосування її при патології шийки матки запального та незапального генезу.

Основними перевагами вказаної методики є виконання в режимі реального часу, генотипування 4 найбільш поширених на території України серотипів ВПЛ з їх кількісним визначенням та контроль забору біологічного матеріалу медичним персоналом. Крім цього, Квант 4 є зручним у використанні, оскільки практичний лікар не повинен володіти додатковими навичками при проведенні дослідження (табл. 1–3).

### ВИСНОВКИ

У зв'язку з викладеним вище рекомендуємо застосовувати дану методику у жінок репродуктивного віку, що мають суб'єктивні або об'єктивні симптоми, пов'язані з розладами урогенітального тракту, а також у жінок репродуктивного віку, в яких цитологічно або гістологічно виявлено цервікальну інтраепітеліальну неоплазію II, III ступеня важкості, у жінок репродуктивного віку, в яких протягом 1 року періодично цитологічно виявляли цервікальну інтраепітеліальну неоплазію I ступеня важкості. Крім того, для контролю якості лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії різного ступеня важкості, лейкоплакії шийки матки та ерозії, асоційованих з ВПЛ, при кольпоскопічній картині гіперкератозу та лейкоплакії, при ерозії шийки



Відсоткова характеристика ВПЛ 6, 16, 11 та 18 типів у вібріці 97 обстежених

Таблиця 1

### Правильність забору матеріалу

| Показники | Сума | %    |
|-----------|------|------|
| <4        | -    | 0    |
| 4,0-5,0   | 45   | 46,4 |
| >5,0      | 52   | 53,6 |

Таблиця 2

### Основні типи вірусів, виявлені при обстеженні

| Типи ВПЛ | % із 97 | Сума | % із 22 |
|----------|---------|------|---------|
| 6        | 6,1     | 6    | 27,3    |
| 16       | 14,4    | 14   | 63,6    |
| 11       | -       | -    | 0       |
| 18       | 2,1     | 2    | 9,1     |

Таблиця 3

### Клінічне навантаження вірусу, виявленого у пацієнок за допомогою Квант 4

| Типи вірусів | Кількісне навантаження | Медіана |
|--------------|------------------------|---------|
| 16           | 104,9                  | 4,8     |
| 16           | 105,9                  | 6,5     |
| 16           | 105,8                  | 4,9     |
| 16           | 106,2                  | 6,7     |
| 16           | 107,1                  | 6,6     |
| 16           | 105,1                  | 5,3     |
| 16           | 106,5                  | 6,8     |
| 16           | 106,4                  | 6,7     |
| 16           | 107,0                  | 7,4     |
| 16           | 105,3                  | 6,4     |
| 16           | 107,7                  | 7,6     |
| 18           | 106,8                  | 7,2     |

матки, що тривало загоюється, після криодеструкції, ДТКонізації та лазерної вапоризації, за наявності поліпів шийки матки та їх рецидивів, за наявності площинних та гострокінцевих кондилом зовнішніх статевих органів, у разі незахищеного статевих акту з партнером, що має кондиломи зовнішніх статевих органів, під час планування вагітності при репродуктивних втратах, за наявності 3 і більше статевих партнерів.

**Квант 4 – новая качественная и количественная ДНК-диагностика основных типов вирусов папилломы человека в Украине**  
**С.И. Жук, А.Н. Кошмеринская, О.А. Таран**

**Quantum 4 – new qualitative and quantitative DNA diagnostics of the basic types of Human Papillomavirus (HPV) in Ukraine**  
**S.I. Zhuk, A.M. Koshmerynska, O.A. Taran**

В статье отмечено, что вирусы папилломы человека (ВПЧ) 6,11,16,18-го серотипов является наиболее распространенными причинами доброкачественной и злокачественной патологии аногенитальной зоны женского населения репродуктивного возраста на территории Украины. Поэтому необходимо проводить их определение при патологии шейки матки воспалительного и невоспалительного происхождения.

Методика Квант 4 является новационным современным методом ДНК-диагностики данных серотипов ВПЧ в режиме реального времени. При помощи методики Квант 4 возможно проконтролировать правильность взятия биологического материала для исследования медицинским персоналом и оценить клинически значимый уровень вирусной нагрузки на организм женщины, а это в свою очередь позволяет разработать индивидуальный подход к лечению и проконтролировать качество лечебного процесса.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, Квант 4, методика, ДНК-диагностика.

The paper shows that HPV of the serotypes 6,11,16,18 are the most common causes of benign and malignant pathology of anogenital areas of females of reproductive age in Ukraine. It is therefore necessary to diagnose them in cases of cervical pathology of inflammatory and non-inflammatory origin. Quantum 4 is the innovative modern method of DNA diagnostics of the data serotypes of HPV in real time. With the help of methods of quantum 4 it is possible to control the accuracy of sampling of biological material for medical researching as well as to assess clinically significant level of viral load on a woman's body, and this in turn will allow to develop an individual approach to medication and control the quality of the treatment process.

**Key words:** Papillomavirus infection, quantum 4, methodology, DNA diagnostics.

**Сведения об авторах**

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

**Таран Оксана Анатольевна** – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (097) 538-12-06. E-mail: taranoa@ukr.net

**Кошмеринская Алина Николаевна** – Житомирский областной онкологический диспансер, 10013, г. Житомир, ул. Фещенко-Чопивского, 24/4; тел.: (067) 113-62-75. E-mail: alina.koshmerinskaya@mail.ru

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Громова А.М. Патологічна характеристика фоніох і передракових захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / А.М. Громова, Е.І. Крутікова, А.В. Білаш // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 6. – С. 86–91.
2. Кишакевич І.Г. Удосконалення лікування фоніох захворювань шийки матки у жінок з папіломавірусною та герпетичною інфекціями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / І.Т. Кишакевич. – Львів, 2004. – 20 с.
3. Коханевич Е.В. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. – М.: Триада Х, 2006. – 480 с.
4. Коханевич Е.В. Тактика лікування дисплазії епітелію шийки матки при порушеннях гормонального статусу / Е.В. Коханевич, А.А. Суханова, В.В. Семенко // Збірник наукових праць Асоц. акуш.-гінек. України. – К.: «ТМК», 2000. – С. 466–469.
5. Козлюк В.А. Клинические, молекулярно-биологические и цитоморфологические особенности заболеланий шийки матки на фоне папилломавирусной инфекции / В.А. Козлюк, А.С. Козлюк, К.В. Прощаков // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 1 (17). – С. 40–44.
6. Кулаков В.И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника, диагностика и лечение / В.И. Кулаков, С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева // Заболелания шийки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 241–254.
7. Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / В.Н. Прилепская, С.И. Роговская, Н.И. Кондриков, Г.Т. Сухих. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 32 с.
8. Прилепская В.Н. Профилактика рака шийки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии: клиническая лекция // Гинекология, 2007. – Т. 9, № 1. – С. 12–15.
9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шийки матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 141 с.
10. Роговская С.И. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / С.И. Роговская, Л.С. Ежова, В.Н. Прилепская и др. // Гинекология, 2004. – Т. 6, № 2. – С. 57–59.
11. Сопко Н.И. Современные представления о папилломавирусной инфекции / Н.И. Сопко, В.В. Максимов // Мед. аспекты жен. здоровья. – 2006. – № 3. – С. 23–25.
12. Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003–2005 / S.D. Datta, L.A. Koutsky, S. Ratelle [et al.] // ann. Intern. Medicine. – 2008. – Vol. 148. – P. 493–500.
13. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening acceptability among adults in Quebec, Canada / C. Sauvageau, B. Duval, V. Gilca [et al.] // BMC Public Health. – 2007. – Vol. 7. – P. 304.
14. Human papillomavirus and cervical cancer / E.M. Burd // Clin. Microbiol. Reviev. – 2003. – Vol. 16. – P. 1–16.
15. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. / A.G. Ostor // Int J Gynecol Pathol. – 1993. – Vol. 12 (2). – P. 186–192.
16. Human Papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. / Schwartz S.M., Daling J.R., Shera K.A. et al // J Clin Oncol. – 2001. – Vol. 19 (7). – P. 196–215.

Статья поступила в редакцию 16.07.2013



# Пероральные препараты двухвалентного и трехвалентного железа для лечения железодефицита: клинический обзор

**Santiago Palacios**

Palacios Institute of Woman's Health, Antonio Acuña 9, 28009 Madrid, Spain

The ScientificWorld Journal, Volume 2012

**Ж**елезодефицитная анемия представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, особенно у младенцев, маленьких детей, беременных и женщин с обильными менструациями. Пероральный прием препаратов железа является дешевым, безопасным и эффективным способом повышения уровня гемоглобина и восстановления запасов железа для профилактики и коррекции дефицита железа. Существует множество доступных препаратов, однако они отличаются дозировкой, формой выпуска (быстрое или пролонгированное высвобождение) и химическим составом (содержащие двухвалентное ( $\text{Fe}^{2+}$ ) или трехвалентное железо ( $\text{Fe}^{3+}$ ). На сегодняшний день дебаты по поводу преимуществ двух- и трехвалентного железа продолжается.

В этом обзоре литературы оцениваются переносимость и эффективность препаратов двухвалентного по сравнению с препаратами трехвалентного железа. Мы сосредоточились на исследованиях, сравнивающих сульфат двухвалентного железа и полимальтозный комплекс трехвалентного железа – две преобладающие формы использования. Текущие данные показывают, что применение препаратов сульфата двухвалентного железа с пролонгированным высвобождением независимо от показаний остается общепринятым и стандартным лечением дефицита железа благодаря их хорошей биодоступности, эффективности и переносимости, продемонстрированных в нескольких крупных клинических исследованиях.

## 1. Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) является состоянием, которое вызвано недостатком железа. ЖДА развивается, когда доступного железа недостаточно, чтобы поддерживать нормальное состояние эритроцитов, и является наиболее распространенным типом анемии [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2], дефицит железа является самой распространенной формой недостаточного питания в мире, затрагивающим около 2 млрд человек, что соответствует 25% населения мира. Дефицит железа широко распространен в развивающихся странах, где он представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, но также часто встречается в западных странах, особенно в таких группах населения, как младенцы, маленькие дети, женщины с обильными менструациями, а также у беременных и женщин после родов [3].

Женщины подвергаются высокому риску развития ЖДА во время беременности в связи с возрастающими потребностями в железе [4, 5]. ЖДА независимо повышает заболеваемость и смертность [6]. Во Франции большое эпидемиологическое исследование (SUVIMAX) [7] показало, что около 93% женщин имеют недостаточное потребление пищевого железа, из них 23% женщин репродуктивного возраста имеют дефицит железа, 4% из которых страдают анемией.

Общие причины дефицита железа включают недостаточное потребление пищевого железа, недостаточную утилизацию его в организме при хронических и воспалитель-

ных заболеваниях, нарушение всасывания железа или избыточную потерю железа. В подавляющем большинстве случаев причины ЖДА приводят к анемии, которые одновременно можно и предотвратить, и устранить путем назначения препаратов железа или уменьшения потерь железа.

Железо необходимо организму для транспорта кислорода, клеточного роста и выживания. В организме взрослого человека содержится в среднем 3,5 г железа (приблизительно 4 г для мужчин и 3 г для женщин). Большинство железа в организме используется в виде гемоглобина (2,1 г), небольшое количество – в клеточном синтезе белка (миоглобина, цитохром) или циркулирует в плазме, связанное с трансферрином [7]. Гомеостаз железа регулируется через его кишечную абсорбцию или через реутилизацию железа, уже присутствующего в организме. Особенностью метаболизма железа является отсутствие физиологического механизма его выведения из организма после усвоения. Только 1 мг железа теряется в день у мужчин и 2 мг во время менструации у женщин (через кровь и потерю эпителиальных клеток слизистых оболочек).

Для поддержания адекватного снабжения организма железом для синтеза гемоглобина 20 мг железа ежедневно реутилизуются, переходя от стареющих эритроцитов, которые удаляются из кровотока, к новым клеткам в костном мозге [8]. Железо, содержащееся в старых клетках, доставляется к трансферрину макрофагами для доставки к костному мозгу. Диета обеспечивает 10–20 мг в день нужного количества железа в виде гемового (в основном в красном мясе) и негемового (белое мясо, овощи и злаки). Здоровые взрослые получают приблизительно от 10% до 15% этого железа в своем рационе, но усвоение железа зависит от его запасов в организме, типа железа в рационе (в виде гемового и негемового) и других пищевых факторов, которые могут увеличить или уменьшить усвояемость железа. Гемовое железо очень эффективно усваивается организмом, в то время как негемовое железо всасывается только от 1% до 7% [9].

Поскольку негемовое железо присутствует в пище в основном в виде трехвалентного железа, оно должно быть трансформировано в двухвалентную форму ( $\text{Fe}^{2+}$ ) перед усвоением энтероцитами пищеварительного тракта [10]. Около 1–2 мг/день необходимы для баланса потери железа с мочой, потом и стулом.

Гормон гепсидин регулирует гомеостаз железа путем контроля ферропортина посредством высвобождения железа из энтероцитов и макрофагов [11]. Для лечения ЖДА текущие клинические гайдлайны рекомендуют дозы от 60 до 120 мг элементарного железа в день в течение как минимум 3 мес у подростков и взрослых, включая беременных женщин [12]. Учитывая, что диетическими средствами трудно удовлетворить повышенную потребность в железе во время беременности [13], большинство международных и национальных организаций здравоохранения [14] рекомендуют прием пероральных препаратов железа во время беременности. Рекомендуемая доза для профилактики ЖДА у беременных составляет, как правило, 60 мг элементарного желе-

Различия между пероральными препаратами двух- и трехвалентного железа

| Железосодержащие препараты  | Комментарии   |
|---|---|
| <p>Двухвалентные</p> <p>Фумарат железа (Fe<sup>2+</sup>)<br/>Глюконат железа (Fe<sup>2+</sup>)<br/>Сульфат железа (Fe<sup>2+</sup>)<br/>Глицин-сульфат железа (Fe<sup>2+</sup>)</p> | <p>Частота побочных эффектов выше, если препарат без пролонгированного высвобождения железа</p> |
| <p>Трехвалентные</p> <p>Протеин сукцинилат железа (Fe<sup>3+</sup>)<br/>Полимальтозный комплекс железа (Fe<sup>3+</sup>)</p>  | <p>Хуже абсорбция<br/>Более дорогие<br/>Большая кратность приема</p>                            |

за в день, принимаемые в период беременности, или в течение 6 мес после родов для женщин, которые не получали препараты железа во втором триместре беременности [15]. Международные организации, включая ВОЗ и ЮНИСЕФ, рекомендуют применение пероральных препаратов железа у детей и подростков в странах, где распространённость анемии среди населения составляет более 40% [16].

После того как основная причина ЖДА определена, а лечение проведено, заместительная терапия железом необходима для корректировки уровня гемоглобина и пополнения запасов железа. С практической точки зрения пероральный путь является первым выбором для пополнения запасов железа, поскольку он позволяет использовать физиологический механизм усвоения и, следовательно, может предотвратить развитие осложнений и риска перенасыщения железом, о которых сообщается при внутривенном введении железа. На рынке доступны многие пероральные препараты железа, однако наиболее часто используются сульфат двухвалентного железа (СЖ) и препараты трехвалентного железа с полимальтозным комплексом (ПМК). Большинство из этих препаратов различаются по своей биодоступности, эффективности, частоте побочных эффектов и стоимости. Здесь мы рассматриваем данные, имеющиеся в литературе, относительно эффективности и переносимости препаратов, содержащих двухвалентное и трехвалентное железо, которые в настоящее время используются в клинической практике с особым акцентом на препараты СЖ с замедленным высвобождением в сравнении с ПМК. Эти лекарственные средства являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов железа в мире.

**2. Биодоступность и терапевтическая эффективность препаратов двух- и трехвалентного железа**

Железосодержащие препараты широко представлены на рынке в разных дозировках и химических состояниях железа (Fe<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup>), содержащегося в препарате, а также в различных галенических формах железа (быстрое и пролонгированное высвобождение). Тем не менее в клинической практике двухвалентные соли железа, такие, как СЖ, глюконат железа, фумарат железа, используются более широко и являются предпочтительными по сравнению с препаратами трехвалентного железа, так как соответствуют рекомендациям ВОЗ [17–19]]. Препараты СЖ обычно обладают хорошей биодоступностью (от 10% до 15%), в то время как биодоступность препаратов трехвалентного железа в 3–4 раза меньше, чем у обычных СЖ [20]. Это связано с очень низкой растворимостью трехвалентного железа в щелочной среде и с тем, что трехвалентное железо должно быть преобразовано в двухвалентное перед процессом абсорбции (таблица). Среди препаратов двухвалентного железа, СЖ остается стандартом лечения дефицита железа, учитывая приемлемую переносимость, высокую эффективность и низкую стоимость.

Прогресс в области пероральных препаратов железа привел к появлению препаратов с пролонгированным высвобождением активного вещества с новыми галеновыми формами, которые могут улучшить желудочно-кишечную переносимость и повысить биодоступность. Из этих соединений наиболее изученным и используемым является Тардиферон с пролонгированным высвобождением сульфата железа, в таблетке которого содержится 80 мг элементарного железа. В этом препарате также содержится мукопротеоза и эудрагит, которые обеспечивают пролонгированное высвобождение Fe<sup>2+</sup>. После абсорбции железа максимальная концентрация в крови достигается приблизительно через 7 ч и остается повышенной в течение 24 ч. В исследовании, проведенном Kaltwasser и соавторами [21], биодоступность Тардиферона сравнивалась с двухвалентными препаратами с непродолжительным высвобождением железа у 18 здоровых добровольцев с использованием стабильного изотопа железа <sup>54</sup>Fe. В исследовании не было найдено никаких различий в кишечной абсорбции железа на 21-й день между двумя препаратами. Кроме того, после двух месяцев лечения уровень гемоглобина достиг базовых значений в обеих группах наблюдения.

Мальтофер/Феррум Хаусман/Феррарина представляют собой трехвалентное железо для перорального приема (100 мг железа) в сочетании с ПМК. Эта структура, как полагают, улучшает стабильность и мобильность ионов трехвалентного железа для абсорбции через слизистую оболочку кишечника в физиологических условиях по сравнению с обычными соединениями железа [22]. Хотя в некоторых сообщениях указывалось, что биодоступность железа из ПМК для синтеза гемоглобина сопоставима с двухвалентными препаратами, такими, как СЖ [23–25], многие исследования показали низкую эффективность железа из ПМК [26–30].

Mehta [31] был первым, кто опубликовал описание клинических случаев, в которых пациенты не отвечали на терапию ПМК [25, 26]. В 2003 году он опубликовал отчет о 27 пациентах с ЖДА, которые не реагировали на терапию ПМК, проводимую в течение от 4 до 52 нед, и показал у тех же пациентов ответную реакцию на введение фумарата железа от 4 до 13 нед. Аналогичные данные были получены в исследовании Ruiz-Argu Elles и соавторов [30], которое показало, что среди 240 пациентов с диагнозом ЖДА, получавших перорально ПМК, 75 (31%) были не чувствительны к терапии. Средние уровни гемоглобина при направлении больных на исследование после приема ПМК составило 10,3 г/дл. После применения перорально фумарата железа в течение от 1 до 14 мес уровень гемоглобина увеличился в среднем до 12,5 г/дл (p<0,01).

Kaltwasser и соавторы [32] также при сравнении препаратов трехвалентного и двухвалентного железа указали на значительные различия в биодоступности меченых <sup>59</sup>Fe III полимальтозного гидроксида по сравнению с <sup>59</sup>Fe препаратов двухвалентного железа (аскорбат железа или препараты с быстрым высвобождением СЖ). Всасывание железа в



Інформація про лікарські засоби  
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

# ТардиФерон®

СУЛЬФАТ ЗАЛІЗА

# ГіноТардиФерон®

СУЛЬФАТ ЗАЛІЗА + ФОЛІЄВА КИСЛОТА



## Унікальне поєднання

## високої ефективності<sup>1,2</sup> та відмінної переносимості<sup>3</sup>

### ТАРДИФЕРОН

#### Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить заліза (II) сульфат сесквігідрат 256,3 мг, що еквівалентно 80 мг заліза; допоміжні речовини: мукопротеоза безводна, кислота аскорбінова, крохмаль картопляний, метакрилатний сополімер (тип В), триметилцитрат, повідон, олія рицинова гідрогенізована, тальк, магнію стеарат, магнію трисілікат, акрилатний сополімер, титану діоксид (Е 171), крохмаль рисовий, віск карнаубський, сахароза.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті цукровою оболонкою, пролонгованої дії.

**Фармакотерапевтична група.** Протіанемічні засоби. Препарати заліза. Код АТС В03АА07.

**Клінічні характеристики. Показання.** Залізодефіцитні (гіпохромні) анемії; профілактика залізодефіцитних анемії у жінок у період вагітності, коли не може бути забезпечене адекватне застосування заліза разом з їжею.

#### Побічні реакції.

З боку травного тракту: біль в епігастрії, животі, нудота, блювання, забарвлення калу в чорний колір, діарея або запор, метеоризм, потемніння зубів. В осіб із підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції різної тяжкості, шкірні висипи, кропив'янка, почервоніння шкіри, свербіж, анафілаксія. Тривале невиправдане застосування може призвести до запору та гемосидерозу.

#### Фармакологічні властивості.

**Фармакодинаміка.** ТардиФерон належить до комплексних препаратів заліза пролонгованої дії. Містить двовалентний іон заліза сульфату, застосування якого поповнює дефіцит заліза в організмі та стимулює гемопоез. Висока безпека ТардиФерону обумовлена наявністю мукопротеози. Мукопротеоза – природний мукополісахарид, захищає слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від подразнення іонами заліза; сприяє повільному вивільненню заліза протягом 5-6 годин, що значно покращує переносимість препарату. Аскорбінова кислота як антиоксидант підвищує біодоступність заліза та сприяє його всмоктуванню.

**Фармакокінетика.** Абсорбція відбувається на рівні дванадцятипалої кишки та проксимального відділу тонкої кишки. Максимальний рівень заліза у крові відзначається приблизно через 7 годин і зберігається підвищеним протягом 24 годин від початку прийому препарату.

**Виробник.** П'єр Фабр Медикамент Продакшн. Рю дю Лісе, 45500 Ж'єн, Франція. РП № UA/2978/01/01 від 26.11.09.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

### ГІНО-ТАРДИФЕРОН

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить заліза (II) сульфат сесквігідрат 256,3 мг, що еквівалентно 80 мг заліза, кислоти фолієву 0,35 мг, допоміжні речовини: мукопротеоза безводна, кислота аскорбінова, крохмаль картопляний, метакрилатний сополімер (тип В), триметилцитрат, повідон, олія рицинова гідрогенізована, тальк, магнію стеарат, магнію трисілікат, акрилатний сополімер, титану діоксид (Е 171), натрію гідрокарбонат, віск карнаубський, сахароза.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті цукровою оболонкою, пролонгованої дії.

**Фармакотерапевтична група.** Протіанемічні засоби. Препарати заліза в комбінації з фолієвою кислотою. Код АТС В03А D03.

**Клінічні характеристики. Показання.** Профілактика та лікування фолат та залізодефіцитних анемії, у тому числі у жінок у період вагітності, коли не може бути забезпечене адекватне застосування заліза разом з їжею.

**Побічні реакції.** З боку травного тракту: біль в епігастрії, животі, нудота, блювання, забарвлення калу в чорний колір, діарея або запор, метеоризм, потемніння зубів.

В осіб із підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції різної тяжкості, шкірні висипи, кропив'янка, почервоніння шкіри, свербіж, анафілаксія, бронхоспазм, гіпертермія.

Інші: приливи, загальна слабкість.

Тривале невиправдане застосування може призвести до запору та гемосидерозу.

**Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Гіно-ТардиФерон належить до комплексних препаратів заліза пролонгованої дії. Препарат поповнює нестачу заліза та фолієвої кислоти в організмі. Фолієва кислота сприяє нормальному перебігу вагітності, запобігає самовільним викидням, бере участь в еритропоезі та синтезі нуклеїнових кислот. Її дефіцит може впливати на патологічний розвиток спинного мозку плода. Висока безпека Гіно-ТардиФерону обумовлена наявністю мукопротеози. Мукопротеоза – природний мукополісахарид, захищає слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від подразнення іонами заліза; сприяє повільному вивільненню заліза протягом 5-6 годин, що значно покращує переносимість препарату. Аскорбінова кислота як антиоксидант підвищує біодоступність заліза та сприяє його всмоктуванню.

**Фармакокінетика.** Абсорбція відбувається на рівні дванадцятипалої кишки та проксимального відділу тонкої кишки. Максимальний рівень заліза у крові відзначається приблизно через 7 годин і зберігається підвищеним протягом 24 годин від початку прийому препарату.

**Виробник.** П'єр Фабр Медикамент Продакшн. Рю дю Лісе, 45500 Ж'єн, Франція. РП № UA/2976/01/01 від 26.11.09.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

**EUROMEDEX**

Представництво «Євромедекс Франс»,  
м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НП 43,  
тел./факс: (044) 359-0-356



Pierre Fabre  
Médicament

1. Kalwasser, Eur. J. Clin. Invest, 1991, 21:436-442

2. Breyman, British J. Obstetrics and Gynec, 2005;112:445.

3. S. Palacios. Gynecological Endocrinology, 2011;27(S(1)):1126-1130

кишечнике при приеме натошак, если судить по  $^{59}\text{Fe}$  во всем организме и одновременной оценке железа в плазме, было низким для Fe III комплекса ( $1,2 \pm 0,1\%$ ) по сравнению с аскорбатом железа ( $43,7 \pm 7,1\%$ ). Прием после еды не влияет на абсорбцию двухвалентных препаратов, в то время как у Fe III комплекса увеличивается до  $8,8 \pm 4,7\%$ . Однако ежедневное увеличение концентрации гемоглобина после эквивалентной терапевтической дозы 100 мг элементарного железа в течение 28 дней было больше у двухвалентных препаратов по сравнению с Fe III гидроксид-полимальтозным комплексом ( $1,1 \pm 0,3$  г/л против  $0,68 \pm 0,2$  г/л). Аналогичные наблюдения были опубликованы Malhotra и соавторами [33] и Heinrich и соавторами [34] касательно низкой биодоступности трехвалентных препаратов. Nielsen и соавторы [35] не обнаружили увеличения гемоглобина у 9 пациентов, получавших от 100 мг до 300 мг ПМК до еды в течение 4-недельного периода лечения. С другой стороны, последующее лечение сульфатом железа (100, 200 мг/день) привело к значительному увеличению уровня гемоглобина ( $0,15\text{--}0,23$  г/дл в день). В другом исследовании, проведенном Nielsen и соавторами [36], 33 пациента с хроническим геморрагической ЖДА ( $\text{Hb} < 12$  г/дл, ферритина в сыворотке  $< 12$  мкг/дл) получали Тардиферон (1 таблетка в день) в течение 6–10 нед. В течение этого периода наблюдалось значительное увеличение концентрации гемоглобина и ферритина (в среднем концентрация гемоглобина увеличилась с  $10,2 \pm 1,6$  до  $12,5 \pm 1,5$  г/дл; ферритина – с  $9 \pm 11$  до  $31 \pm 23$  мкг/дл), указывая на то, что некоторые препараты с пролонгированным высвобождением железа могут обеспечить относительно высокую биодоступность и являются эффективными в лечении ЖДА, даже в случае хронического кровотечения. Только в одном слепом рандомизированном исследовании с двойной имитацией, проведенном Langstaff и соавторами [37], сравнивали эффективность и переносимость препаратов ПМК (Феррум Хаусман, 200 мг элементарного железа / день) со стандартными препаратами СЖ (180 мг элементарного железа / день). Оба были назначены 126 взрослым пациентам в течение 9 нед. Прием СЖ привел к значительно более высокому увеличению уровня гемоглобина по сравнению с Феррум Хаусман через 3 и 6 нед. На 9-й неделе разница между группами не была статистически значимой. Другие выводы относительно недостаточной эффективности ПМК по сравнению с СЖ были сообщены в исследованиях, проведенных в группах риска анемии, таких, как дети, беременные женщины и пожилые люди.

Два больших рандомизированных исследования оценивали эффективность и переносимость ПМК по сравнению с СЖ при лечении ЖДА у детей. В первом исследовании [38] принимали участие 118 детей, которые были рандомизированы для перорального приема либо ПМК либо СЖ в равной дозе 6 мг/кг/день до еды в течение одного месяца. Увеличение гемоглобина через один месяц после начала терапии было значительно выше в группе детей, получивших СЖ ( $9,44 \pm 0,67$  г/дл) по сравнению с группой пациентов, получавших ПМК ( $8,67 \pm 0,73$  г/дл). Кроме того, у около 21% детей в группе ПМК после лечения уровень гемоглобина снизился по сравнению с исходными значениями. О недостаточной эффективности применения ПМК у 100 детей с анемией, получавших 4 мг/кг/день железа на протяжении 2-месячного периода лечения также сообщили Haliotis и Papanastasiou [39]. Эффективность ПМК в лечении ЖДА во время беременности не была установлена и были получены противоречивые результаты [40–42]. С другой стороны, суточной дозы 80 мг элементарного железа, содержащейся в одной таблетке препарата Тардиферон, было достаточно для восстановления запасов

железа в послеродовом периоде, как показано в исследовании Mara и соавторов [43]. У пожилых пациентов с дефицитом железа такие же выводы о низкой эффективности ПМК были сообщены Sanders [44].

### 3. Переносимость препаратов, содержащих двухвалентное и трехвалентное железо

Побочные эффекты при приеме препаратов железа являются общей проблемой в лечении пациентов с дефицитом железа. Расстройства пищеварительного тракта, такие, как тошнота, изжога, боль, запор, диарея, являются наиболее частыми побочными эффектами независимо от типа препарата железа. Эти побочные явления рассматриваются как ограничивающие факторы для перорального приема препаратов железа, так как они могут повлиять на состояние пациента. Частота желудочно-кишечных побочных эффектов, как сообщалось несколькими авторами, как правило, связана с использованием неоправданно высоких доз железа [45, 46].

В трех больших контролируемых рандомизированных исследованиях было установлено что частота желудочно-кишечных побочных эффектов была ниже у препаратов с контролируемым высвобождением железа по сравнению с обычными препаратами солей железа [47–49]. В таких препаратах железо высвобождается медленнее из-за действия желудочной кислоты на матрицу, содержащую СЖ, тем самым уменьшая нагрузку на пищеварительный тракт и, следовательно, приводя к меньшей частоте побочных эффектов. В систематическом обзоре 106 исследований, опубликованных до 2008 года, в том числе данные о 10 515 пациентах, получавших различные пероральные препараты железа, Manasanch и соавторы [50] обнаружили, что у препаратов с замедленным высвобождением СЖ (Тардиферон) была статистически значимой низкая частота желудочно-кишечных побочных явлений (3,7%) по сравнению с другими препаратами: СЖ (31,6%), фуматом железа (44,8%), а также препаратами трехвалентного железа, содержащими железа протеин-сукциниллат (7,0%). Результаты этого исследования ясно показали, что препараты с замедленным высвобождением СЖ переносятся лучше, чем другие препараты, в том числе и содержащие трехвалентное железо.

В исследовании Langstaff и соавторов [37], упомянутом выше (биодоступность/эффективность), при сравнении препаратов ПМК и стандартных препаратов СЖ, которые в эквивалентных терапевтических дозах принимали 126 пациентов, нежелательные явления были зарегистрированы у 12 пациентов (22%) в группе, принимавшей Феррум Хаусман, и у 14 (25%) пациентов в группе, принимавшей стандартный СЖ. Большинство побочных эффектов были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: запоры – у 18% пациентов в группе Феррум Хаусман против 11% в группе стандартного СЖ и боль в животе – у 10% пациентов в группе Феррум Хаусман против 18% в группе стандартного СЖ.

### 4. Заключение

Пероральный прием препаратов железа является стандартным методом лечения у пациентов с дефицитом железа. Соли железа и, в частности, препараты с пролонгированным высвобождением сульфата железа являются препаратами выбора, учитывая их высокую эффективность, приемлемую переносимость и низкую стоимость. Препараты с гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа в общем показывают более низкую биодоступность, и их клиническую эффективность еще предстоит установить. Утверждение о превосходстве препаратов двухвалентного железа над препаратами с пролонгированным высвобождением сульфата железа также сомнительно. Только препараты, эффективность и переносимость которых были доказаны, должны использоваться в лечении дефицита железа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Adamson, "Iron deficiency and other hypoproliferative anemias," in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci et al., Eds., chapter 90, part 5, section 2, McGraw Hill, New York, NY, USA, 16th edition, 2005.
2. "Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005," WHO Global database on anaemia, [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf).
3. "Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control," UNICEF/UNU/WHO, Geneva, Switzerland, 2001.
4. A. Krafft, R. Huch, and C. Beymann, "Impact of parturition on iron status in non anaemic iron deficiency," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 33, pp. 919–923, 2003.
5. J. P. Pena-Rosas and F.E. Viteri, "Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD004736, 2009.
6. A.R. Nissenson, L.T. Goodnough, and R.W. Dubois, "Anemia: not just an innocent bystander?" *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, no. 12, pp. 1400–1404, 2003.
7. S. Hercberg, P. Preziosi, S. Brianc et al., "A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI. Max study design, methods, and participant characteristics," *Controlled Clinical Trials*, vol. 19, no. 4, pp. 336–351, 1998.
8. M.M. Heeney and N.C. Andrews, "Iron homeostasis and inherited iron overload disorders: an overview," *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 18, no. 6, pp. 1379–1403, 2004.
9. T.H. Bothwell, R.W. Charlton, J.D. Cook, and C.A. Finch, *Iron Metabolism in Man*, Blackwell, Oxford, UK, 1979.
10. S. Miret, R. J. Simpson, and A. T. McKie, "Physiology and molecular biology of dietary iron absorption," *Annual Review of Nutrition*, vol. 23, pp. 283–301, 2003.
11. E. H. J. M. Kemna, H. Tjalsma, H. L. Willems, and D. W. Swinkels, "Hepcidin: from discovery to differential diagnosis," *Haematologica*, vol. 93, no. 1, pp. 90–97, 2008.
12. R. J. Stotzfus and M. L. Deryfuss, "Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia," *International Nutritional Anaemia Consultative Group (INACG)*, World Health Organisation (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF), Washington, DC, USA, 1998, [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines\\_for\\_iron\\_supplementation.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_iron_supplementation.pdf).
13. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1992.
14. "Recommendations for clinical practice – Optimal methods for educating pregnant women," French National Health Authorities (Haute Autorite de Sante), 2005, [http://www.haute-sante.fr/portail/jcms/c\\_454394/commentaires-inform-er-les-femmes-enceintes](http://www.haute-sante.fr/portail/jcms/c_454394/commentaires-inform-er-les-femmes-enceintes).
15. "Preventing Iron deficiency in women and children. Background and consensus on key technical issues and resources for advocacy planning and implementing national programs," UNICEF/UNU/WHO/MI. UNICEF, New York, NY, USA, October 1998.
16. P. Nestel and D. Alnwick, "Iron-micronutrient supplements for young children," Summary and conclusions of a consultation held at UNICEF, Copenhagen, Denmark, August 1996.
17. L. Davidsson, P. Kastenmayer, H. Szajewska, R. F. Hurrell, and D. Barclay, "Iron bioavailability in infants from an infant cereal fortified with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 71, no. 6, pp. 1597–1602, 2000.
18. R. Hoffman, E. Benz, S. Shattil et al., *Hematology: Basic Principles and Practice*, chapter 16, Churchill Livingstone/Harcourt Brace & Co, New York, NY, USA, 3rd edition, 2000.
19. E. M. De Maeyer, P. Dallman, J. M. Gurney et al., "Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary healthcare. A guide for health administrators and programme managers," World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1989.
20. J. Nagpal and P. Choudhury, "Iron formulations in pediatric practice," *Indian Pediatrics*, vol. 41, no. 8, pp. 807–815, 2004.
21. J. P. Kaltwasser, C. Hansen, Y. Oebike, and E. Werner, "Assessment of iron availability using stable <sup>54</sup>Fe," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 21, no. 4, pp. 436–442, 1991.
22. P. Jacobs, L. A. Wormald, and M. C. Gregory, "Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. A comparative study," *South African Medical Journal*, vol. 55, no. 26, pp. 1065–1072, 1979.
23. P. Jacobs, D. Fransman, and P. Coghlan, "Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors," *Journal of Clinical Apheresis*, vol. 8, no. 2, pp. 89–95, 1993.
24. J. R. Bordelaa, R. E. Cicero, M. M. Dibildox, D. R. Sotres, and R. G. Gutierrez, "IPC versus Iron sulphate in the treatment of iron deficiency in infants," *Revues Medicales Pédiatriques*, vol. 67, pp. 63–67, 2000.
25. P. Jacobs, G. Johnson, and L. Wood, "Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose," *Journal of Medicine*, vol. 15, no. 5-6, pp. 367–377, 1984.
26. S. Ozsoyulu and N. Ozbek, "Bioavailability of iron," *Experimental Hematology*, vol. 19, no. 10, p. 1065, 1991.
27. B. C. Mehta, "Failure of oral iron therapy in treatment of iron deficiency anemia: pharmaceutical iatrogenic cause," *Indian Journal of Medical Sciences*, vol. 55, no. 3, pp. 157–158, 2001.
28. B. C. Mehta, "Iron hydroxide polymaltose: iatrogenic cause of persistent iron deficiency anemia despite continuous iron therapy," *Journal of the Association of Physicians of India*, vol. 50, pp. 279–280, 2002.
29. S. K. Bichile and V. Kumar, "Persistent iron deficiency anemia," *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol. 50, pp. 617–618, 2002.
30. G. J. Ruiz-Arguelles, A. Daz-Hernandez, C. Manzano, and G. J. Ruiz-Delgado, "Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia," *Hematology*, vol. 12, no. 3, pp. 255–256, 2007.
31. B. C. Mehta, "Ineffectiveness of iron polymaltose treatment of iron deficiency anaemia," *Journal of the Association of Physicians of India*, vol. 51, pp. 419–421, 2003.
32. J. P. Kaltwasser, E. Werner, and M. Niechzial, "Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations," *Arzneimittel-Forschung*, vol. 37, no. 1, pp. 122–129, 1987.
33. S. Malhotra, S. K. Garg, G. K. Khullar et al., "Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels," *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 26, no. 6, pp. 417–420, 2004.
34. H. C. Heinrich, "Intestinal absorption of <sup>59</sup>Fe from neutronactivated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)-hydroxide-polymaltose complexes in man," *Drug Research*, vol. 37, no. 1, pp. 105–107, 1987.
35. P. Nielsen, E. E. Gabbe, R. Fischer, and H. C. Heinrich, "Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 44, no. 6, pp. 743–748, 1994.
36. P. Nielsen, R. Kongi, and R. Fischer, "Efficacy of a prolonged-release iron preparation in iron deficiency anaemia," in *Proceedings of the 16th Wonca European Conference*, 2010.
37. R. J. Langstaff, P. Geisser, W. G. Heil, and J. M. Bowdler, "Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate," *British Journal of Clinical Research*, vol. 4, pp. 191–198, 1993.
38. A. V. Bopche, R. Dwivedi, R. Mishra, and G. S. Patel, "Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children," *Indian Pediatrics*, vol. 46, no. 10, pp. 883–885, 2009.
39. F. A. Haliotis and D. A. Papanastasiou, "Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children," *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 36, no. 6, pp. 320–325, 1998.
40. G. C. Rajadhaksha, S. Shahani, and D. Pawar, "Evaluation of efficacy and tolerability of iron polymaltose complex tablets in iron deficiency anaemia during pregnancy," *JAMA India*, vol. 3, pp. 53–55, 2000.
41. P. S. N. Reddy, B. B. Adsul, K. Gandewar, K. M. Korde, and A. Desai, "Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (Ferrous Fumarate) in female patients with anaemia," *Journal of the Indian Medical Association*, vol. 99, no. 3, pp. 154–155, 2001.
42. B. C. Mehta, "Iron hydroxide polymaltose – cause of persistent iron deficiency anemia at delivery," *Indian journal of medical sciences*, vol. 55, no. 11, pp. 616–620, 2001.
43. M. Mara, J. Zivny, V. Eretova et al., "Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced by antianemics in postpartum period," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 80, no. 2, pp. 142–148, 2001.
44. J.F. Sanders, "Clinical response to iron-polysaccharide complex in geriatric patients with iron-deficiency anemia," *Michigan medicine*, vol. 67, no. 11, pp. 726–727, 1968.
45. F.G. Hayhoe, "Iron preparations for anaemia," *British Medical Journal*, vol. 1, no. 5180, pp. 1195–1197, 1960.
46. P.B.B. Gatenby and E.W. Lillie, "Iron-deficiency anaemia in pregnancy," *The Lancet*, vol. 265, no. 6867, pp. 740–743, 1955.
47. G. Rybo and L. Solvell, "Side-effect studies on a new sustained release iron preparation," *Scandinavian Journal of Haematology*, vol. 8, no. 4, pp. 257–264, 1971.
48. P.C. Elwood and G. Williams, "A comparative trial of slow-release and conventional iron preparations," *Practitioner*, vol. 204, no. 224, pp. 812–815, 1970.
49. C. Brock, H. Curry, and C. Hanna, "Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets," *Clinical Therapeutics*, vol. 7, no. 5, pp. 568–573, 1985.
50. J. Manasanch, C. Castelo-Branco, M.J. Cancelo-Hidalgo et al., "Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review," in *Proceedings of the 16th Wonca European Conference*, 2010.



# Преимущества инъекционного прогестерона в современном акушерстве

## (Обзор литературных данных)

**А.В. Милевский**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

**В работе представлены данные литературы о роли прогестерона в организме беременной. Обосновано назначение прогестерона при невынашивании беременности, угрозе прерывания беременности в разные сроки гестации.**

**Ключевые слова:** прогестерон, Инжеста, беременность, невынашивание.

Прогестерон в организме женщины – основной гормон, обеспечивающий наступление беременности и ее поддержание [1–4]. В 1935 году за разработку методики синтеза прогестерона А. Butenandt и его коллеги были удостоены Нобелевской премии. Прогестерон – стероидный гормон, производное циклопентанофенентренового ряда, состоящее из четырех колец А, В, С, D, которые составляют скелет стероидной молекулы.

Прогестерон инициирует и контролирует анатомо-физиологические изменения в организме матери, обратную связь между организмом матери и плодом, ингибирование стимулирующих эффектов эстрогенов.

Основной источник прогестерона до 10-й недели беременности – желтое тело. С 6–7-й недели значительное количество прогестерона вырабатывает синцитиотрофобласт плаценты, который с 14 нед берет эту функцию на себя. Плацента конвертирует холестерин через прегненолон в прогестерон, однако его дальнейший метаболизм в андростендион блокирован ввиду отсутствия в плаценте 17 $\alpha$ -гидроксилазы. Плацентарный прогестерон действует на миометрий в области плацентарной площадки, минуя общий кровоток. Концентрация гормона в этом участке матки вдвое выше, чем в других отделах. Около 90% плацентарного прогестерона поступает в материнский кровоток, 10% – в кровоток плода. Тем не менее, концентрация прогестерона у плода ввиду небольшого объема крови в 7 раз выше материнской. Синтез прогестерона надпочечниками плода вследствие отсутствия в фетальной зоне 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы невозможен, поэтому плод использует материнский прогестерон для образования кортизола. В печени плода возможно превращение прогестерона в эстрадиол и эстриол [5]. Ведущее метаболическое звено, регулирующее скорость синтеза прогестерона, – снабжение плаценты липопротеидами низкой плотности, вырабатываемыми печенью матери.

На протяжении беременности содержание прогестерона в крови постепенно возрастает с 10–30 до 100–300 нг/мл. Кратность повышения уровня прогестерона примерно в 10 раз больше, чем у эстрогенов. Беременность – прогестерон-доминирующее состояние (за исключением последних 4–6 нед). Плазменное содержание 17 $\alpha$ -гидропрогестерона, основной источник которого – яичники матери, быстро возрастает до 9-й недели беременности, плато длится до 32 нед, затем происходит дальнейшее повышение концентрации за счет продукции 17 $\alpha$ -гидропрогестерона надпочечниками плода. Плацента к моменту родов синтезирует до 250 мг прогестерона в сутки [6].

Основные биологические эффекты прогестерона:

- способствует возникновению секреторных изменений в эндометрии и образованию децидуальной оболочки во время беременности;
- способствует росту и развитию миометрии, его васкуляризации;
- понижает чувствительность миометрии к окситоцину (эффект поддержания беременности);
- останавливает пролиферацию эндометрия;
- поддерживает миометрий в состоянии «покоя» путем нейтрализации действия провоспалительных цитокинов, снижения синтеза простагландинов;
- основной гормон, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода;
- блокирует цитотоксическое действие провоспалительных интерлейкинов, НК, децидуальной ткани; нормализует баланс Th1-звена иммунной системы в сторону противовоспалительного, и местного, в участке имплантации плодного яйца, обеспечивая тем самым нормальное течение беременности;
- изменяет характер цервикального секрета (становится вязким с бактерицидными свойствами, непроницаемым для сперматозоидов);
- уменьшает возбудимость и сократительную способность матки путем понижения чувствительности миометрии к сокращающим веществам;
- воздействует на структуру шейки матки, обеспечивая ее состоятельность;
- стимулирует гипертрофию мышечных волокон во время беременности. Стимулирует рост протоков и долек молочной железы, подавляет синтез плацентарного лактогена и лактальбумина;
- вазодилататор (в почках и коже);
- обладает натрийуретическим эффектом – стимулирует выведение с мочой соли и воды;
- обладает гипервентилирующим действием – снижает напряжение углекислого газа путем действия на респираторный центр;
- влияет на терморегуляцию – действуя на гипоталамус, вызывает легкий гипертермический эффект;
- повышает выделение желудочного сока, тормозит выделение желчи;
- обеспечивает общий седативный эффект.

Прогестерон – гормон-протектор беременности, поскольку его действие на организм женщины направлено прежде всего на обеспечение благоприятных условий для оплодотворения, имплантации и развития плодного яйца [5, 6].

Самопроизвольный выкидыш, заканчивающийся гибелью плода в различные сроки беременности, является одной из наиболее сложных проблем гинекологии, особенно для женщин, длительно лечившихся по поводу бесплодия. Частота самопроизвольных выкидышей в популяции составляет 15–20%. Если самопроизвольный выкидыш по-

вторяется более 2 раз подряд, говорят о привычном невынашивании беременности. Прерывание беременности и последующее выскабливание матки являются причинами развития тяжелых воспалительных заболеваний половых органов, спаечного процесса, патологии матки и труб, сложных гормональных нарушений и бесплодия [7, 8].

Среди наиболее частых причин невынашивания беременности выделяют: инфекционный фактор (до 27% в структуре заболеваемости); эндокринные факторы (недостаточность лютеиновой фазы – НЛФ, гиперандрогения) – до 15%; иммунологические факторы (антифосфолипидный синдром, тромбофилии, резус-сенсibilизация) – 9%; маточный фактор (пороки развития матки, гипоплазия, миома истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные перегородки и синехии) – 5%; генетические факторы; анаболические нарушения [9].

НЛФ как причина эндокринного бесплодия и невынашивания беременности у женщин впервые была описана в 1949 г. G.Jones и соавторами. За прошедшие годы было установлено, что для полноценной секреторной трансформации и подготовки эндометрия к nidации оплодотворенной яйцеклетки в течение менструального цикла, в частности лютеиновой фазы, необходима достаточная секреция эстрогенов и в большей степени прогестерона [7].

При нормальном течении беременности в лимфоцитах периферической крови присутствуют рецепторы прогестерона, причем доля клеток, содержащих такие рецепторы, увеличивается. В присутствии прогестерона эти лимфоциты продуцируют защитный белок – прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор (ПИБФ), который оказывает антиабортивное действие в организме женщины и способствует сохранению беременности [10].

Существует мнение, что необъяснимые формы невынашивания беременности могут быть обусловлены нарушениями в клеточном и гуморальном звене иммунитета. Много внимания уделяется клеточно-опосредованным иммунным механизмам как возможным этиологическим факторам самопроизвольного выкидыша, в частности, речь идет о клетках Т-хелперах (Th1, Th2) и секретируемых ими цитокинах. В организме эти клетки активируются по очереди. Считают, что реакция, обусловленная клетками Th2, способствует сохранению нормальной беременности, в то время как реакция, обусловленная клетками Th1, является антагонистической по отношению к беременности и может вызывать аборт.

Установлено, что клетки Th1 обеспечивают клеточный иммунитет, вырабатывая цитокины:  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2,  $\alpha$ - и  $\beta$ -фактор некроза опухоли (ФНО). Эти цитокины способны оказывать абортное действие, что было установлено в эксперименте на мышах. Цитокины  $\alpha$ -ФНО и  $\gamma$ -ИФН имеют отношение к процессам апоптоза трофобласта и, подавляя его развитие, могут вызвать аборт. Клетки Th2 обеспечивают гуморальный иммунитет и вырабатывают цитокины: ИЛ-4, 5, 6, 9, 10, 13. Эта группа цитокинов поддерживает нормальный иммунный гомеостаз, что и обеспечивает сохранение беременности.

Несмотря на то что в настоящее время механизмы развития самопроизвольного выкидыша окончательно не выяснены, полагают, что важную роль в них могут играть естественные киллеры и киллерные клетки, активируемые лимфокинами, а также активированные децидуальные макрофаги [11].

Иммунологическое влияние ПИБФ касается как клеточных, так и гуморальных иммунных механизмов. ПИБФ на клеточном уровне оказывает влияние на синтез цитокинов в лимфоцитах Т-хелперов. При нормальном течении беременности происходит сдвиг в сторону увеличения Th2 и продукции ими цитокинов при одновременном снижении

Th1. Этот механизм способствует сохранению беременности. В присутствии ПИБФ в активированных лимфоцитах вырабатывается в 8 раз больше цитокина Th2 (ИЛ-2), чем в его отсутствие. Увеличение продукции цитокинов Th2 влечет за собой повышение выработки иммуноглобулинов и оказывает влияние на гуморальный иммунитет. ПИБФ является в крови женщин с ранних сроков беременности, его концентрация возрастает, достигая максимума к 40-й неделе беременности. Содержание ПИБФ резко снижается после родов. При невынашивании беременности и вне беременности определяют низкие уровни ПИБФ [12].

Неразвивающаяся беременность в 100% случаев сопровождается и обусловлена хроническим, преимущественно аутоиммунным, эндометритом (XVII Всемирный конгресс акушеров-гинекологов (FIGO 2006)). Именно хронический аутоиммунный эндометрит остается причиной невынашивания, в два раза более значимой, чем дефицит прогестерона, который обнаруживается не более чем у 12% женщин с ранним невынашиванием [13]. Провоспалительные цитокины продуцируемые Т-хелперными лимфоцитами-1, обладают прямым эмбриотоксическим эффектом, а также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование, что приводит к активации протромбиназы, как следствие – к тромбозам, инфарктам трофобласта, его отслойке и в конечном счете – выкидышу в I триместре [14].

Более 70% всех прерываний происходят в I триместре беременности, так как хорион сравнимо со сформированной в 16–18 нед плацентой представляет легко преодолимый барьер для повреждающих факторов. При этом остановка развития эмбриона возникает к 6–8-й неделям беременности, а экспульсия плодного яйца – между 10–12-й неделями.

Патогенез невынашивания в I триместре представлен следующим образом: в первую очередь это влияние неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, которое приводит к развитию недостаточности эндокринной функции желтого тела, осуществляющего синтез прогестерона, и трофобласта, где наряду с выработкой прогестерона секретируется хорионический гонадотропин. Далее эндокринная недостаточность нарушает процесс имплантации плодного яйца, и происходит гибель эмбриона. Недостаток выработки прогестерона обуславливает повышение сократительной активности миометрия, что и приводит к прерыванию беременности.

Во II триместре патогенез невынашивания представлен прежде всего плацентарной дисфункцией, истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) (40%), гиперандрогенными состояниями (50%) и антифосфолипидным синдромом [9].

В III триместре патогенез невынашивания беременности выглядит так же как и во II. Но ИЦН встречается практически в каждом третьем случае. Добавляются поздний гестоз, аномалии расположения плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты много- и маловодие, разрыв плодовых оболочек, неправильное положение плода, хориоамнионит [9]. Poston в 2009 году установил, что какими бы не были причины преждевременных родов, в большинстве случаев они приводят к дефициту прогестерона в организме беременной [15].

Прогестерон положительно влияет на миометрий, обеспечивая токолитический эффект; воздействует на структуру шейки матки, обеспечивая ее состоятельность; изменяет иммунный ответ матери посредством стимуляции выработки ПИБФ; блокирует цитотоксическое действие провоспалительных интерлейкинов, натуральных киллеров (NK), децидуальной ткани; нормализует баланс Th1-звена иммунной системы в сторону противовоспалительного и местного, в участке имплантации плодного яйца, обеспечивая тем самым нормальное течение беремен-

**Результаты трех сравнительных исследований по внутримышечным и вагинальным формам прогестерона при лютеиновой поддержке в программе экстракорпорального оплодотворения**  
(From: Ther Clin Risk Magan.2009; 5:403-407. Published online 2009 June 4)

| Исследование                               | Количество циклов | Количество женщин, которые забеременели | Количество женщин, которые родили | Количество циклов | Количество женщин, которые забеременели | Количество женщин, которые родили |
|--|-------------------|---|-----------------------------------|-------------------|---|-----------------------------------|
|  |                   | Вагинальная форма                       |                                   |                   | Внутримышечная форма                    |                                   |
| Khan                                       | 23                | 11 (47,8%)                              | 11 (47,8%)                        | 200               | 103 (51,5%)                             | 94 (47%)                          |
| Mitwally                                   | 145               | 71 (49%)                                | 64 (44,1%)                        | 399               | 210 (53%)                               | 188 (47,1%)                       |
| Beltsos                                    | 568               | 191 (35,4%)                             | Не исследовалось                  | 751               | 263 (35,1%)                             | Не исследовалось                  |
| Всего забеременели (Khan+Mitwally+Beltsos) | 736               | 273 (37%)                               | -                                 | 1350              | 576 (42,6%)                             | -                                 |
| Всего родили (Khan+Mitwally)               | 168               | -                                       | 75 (44,6%)                        | 599               |   | 282 (47%)                         |

ности [16]. Прогестерон – основной гормон, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода

Экзогенный прогестерон следует применять в большей степени не так для восполнения «дефицита», как для блокады интерлейкинового каскада в эндометрии, снижая активность воспалительного процесса (эндометрита).

Прогестерон предупреждает нарушение инвазии трофобласта и активацию протромбиназы, следовательно развитие тромбозов и инфарктов трофобласта, а также его отслойку – наиболее частую причину самопроизвольного прерывания беременности в I триместре.

Прогестерон – гормон, играющий чрезвычайно важную роль в поддержании беременности (таблица). Еще до оплодотворения прогестерон вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия окситоцина, снижения синтеза простагландинов [17].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины № 624 от 03.11.2008 г.: «В группе женщин с привычным невынашиванием применение прогестерона с целью профилактики прерывания беременности демонстрирует статистически достоверное снижение частоты прерывания беременности; не выявлено достоверной разницы в способе назначения прогестерона; нельзя назначать разные виды прогестерона одновременно; не доказано преимуществ какой-либо схемы и не определены оптимальные сроки использования прогестерона; неизвестны дозы назначения прогестерона, которые отвечают критериям эффективности и безопасности». Масляный раствор прогестерона для внутримышечного введения – на первом месте как препарат выбора при угрожающем аборте и привычном невынашивании. Терапевтическую дозу подбирают индивидуально в зависимости от клинической ситуации, данных анамнеза, степени прогестероновой недостаточности, но она не должна превышать 25 мг (1 мл 2,5% раствора) в сутки (доза установленная производителем) [21].

Термин натуральности касается не способа получения, а идентичности препарата природному гормону, который используется. То есть не источник сырья определяет термин «натуральность», а полное совпадение химического строения молекулы. Метаболиты прогестерона существуют в норме и выполняют очень важные функции в организме. Большинство синтетических прогестинов не способны к превращению в необходимые метаболиты, которые регулируют ряд процессов при беременности, и исключив их, мы вмешиваемся в естественный процесс, чем можем вызвать отдаленные последствия. Поэтому слова «метаболит» не стоит бояться [22].

Прогестерон – самый безопасный препарат для лечения и профилактики преждевременных родов и никакие иные синтетические прогестагены не могут быть потенциально более безопасными для повышения репродуктивной функции [23]. Инъекционный прогестерон используют для лечения бесплодия и угрозы выкидыша уже более 45 лет [24, 25].

При сонографическом укорочении шейки матки применение прогестерона имеет преимущество перед установкой пессария и проведением цервикального серкляжа. Соответственно – укороченная шейка матки является фактором риска преждевременных родов, применение прогестерона значительно сокращает частоту преждевременных родов (обзор 11 рандомизированных контролируемых исследований, с участием 2425 женщин) [16]. Прогестерон можно использовать при остром токолизе, уменьшая дозу β-адреномиметиков на 50% [26].

Назначение прогестерона с первых недель гестации до 12–16 нед пациенткам группы риска по невынашиванию, не дожидаясь клинических проявлений, позволяет уменьшить осложнения: угрозу прерывания беременности, хорионит, отслойку хориона, самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках [27, 28].

Масляный раствор прогестерона имеет ряд недостатков: в связи с выпадением кристаллов его необходимо подогреть перед введением, он раздражает болевые рецепторы, может образовывать гранулемы, олеомы.

Впервые в Украине выпускается натуральный инъекционный прогестерон – Инжеста® (ПАО «Фармак», Украина), в котором масляная основа заменена инновационной формой – этилолеатом, которая не образует инфильтратов и не вызывает болезненности в месте введения. Этилолеат – этерифицированная олеиновая кислота (входит в состав большинства липидов человека, в том числе в состав мембраны клеток [29]). Этилолеат состоит из олеиновой кислоты (синтезируется в организме человека [30], 81% олеиновой кислоты находится в оливковом масле) и этилового спирта (0,004% эндогенного алкоголя находится в норме в организме человека). Этилолеат рекомендован Международной Фармакопеей как растворитель для инъекций. Инжеста всасывается в кровь путем пассивной диффузии (до 20 мин), что обеспечивает длительный терапевтический эффект (на протяжении суток) (Международная Фармакопея).

Таким образом, использование Инжесты® с инновационной формой – этилолеатом – вместо масляного раствора прогестерона обеспечит точную и постоянную концентрацию гормона в крови. Тем самым улучшит течение и исход беременности у пациенток, сократит время госпитализации и уменьшит стоимость лечения.



# Інжеста®

натуральний прогестерон  
у вузькофракційній масляній  
основі у вигляді етилолеату<sup>1,2</sup>



**Ін'єкційний прогестерон використовується для лікування  
безпліддя та загрози викидня понад 45 років<sup>3</sup>**

## Інжеста®

**Склад:** діюча речовина: hydroxyprogesterone caproate; 1 мл розчину містить гідроксипрогестерону капронату в перерахуванні на 100% речовину 125 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Патологічні процеси, обумовлені недостатністю жовтого тіла: загроза викидня; первинна та вторинна аменорея; поліменорея; дисфункціональні маткові кровотечі; гіперпластичні процеси в ендометрії, ендометріоз. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; порушення функції печінки, гепатит, цироз печінки, доброякісна гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця в період вагітності або в анамнезі; нервові розлади з явищами депресії, тахікардія; схильність до тромбоутворення; вагітність (за винятком випадків невиношування в I триместрі вагітності); період годування груддю. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься, в поодиноких випадках можливі такі побічні ефекти: з боку ендокринної системи: збільшення маси тіла, біль та нагубання молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі, олігоменорея; рідко при тривалому застосуванні – зниження лібідо; з боку ЦНС: головний біль, депресія, підвищена стомлюваність, безсоння, парестезії; з боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску, тахікардія, задишка; з боку травної системи: нудота, блювання, порушення функції печінки, жовтяниця; з боку обміну речовин: набряки, альбумінурія, погана переносимість глюкози; з боку шкіри та підшкірної тканини: акне, можливі алергічні реакції на шкірі – висипання, свербіж, кропив'янка; дуже рідко – ангіоневротичний набряк; з боку органів зору: порушення зору, тромбоз сітківки, запалення зорових нервів. Надмірна кількість прогестеронів може спричинити вірилізацію плода жіночої статі (аж до невизначеності статевої належності).

### Література:

1. Международная Фармакопея. 2 изд. М.
2. Жигало Ф.А. Неводні розчинники: характеристика, властивості та застосування в технології лікарських форм. – Львів, 2002.
3. Jerome H Check. Luteal Phase Support in assisted reproductive technology treatment: focus on Endometrin® (progesterone) vaginal insert//Ther Clin Risk Manag. 2009; 5: 403–407.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Інжеста®.

## Інжеста Оксі®

**Склад:** діюча речовина: progesterone; 1 мл розчину містить прогестерону в перерахуванні на 100% речовину 10 мг або 25 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Аменорея, дисфункціональні (ановуляторні) маткові кровотечі; загроза викидня, невиношування вагітності при недостатній функції жовтого тіла; альгодисменорея. **Протипоказання.** Печінкова та ниркова недостатність, гепатит, схильність до тромбозів, нервові розлади з явищами депресії, період годування груддю. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься, у поодиноких випадках можливі прояви таких побічних реакцій: з боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску; неврологічні порушення: головний біль, запаморочення, сонливість, депресія; з боку репродуктивної системи та молочних залоз: зниження лібідо, набухання молочних залоз, ациклічні кров'яністі виділення, олігоменорея, гірсутизм; етаболічні та аліментарні порушення: збільшення або втрата маси тіла, набряки, альбумінурія; з боку шкіри і м'яких тканин: алергічні прояви на шкірі, ультIFORMна еритема, свербіж; загальні порушення та стан місця ін'єкції: реакції гіперчутливості, біль та припухлість у місці ін'єкції.

Інформаційний матеріал для лікарів (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики)

РП №UA/8926/01/01, РП №UA/8926/01/02, РП №UA/8922/01/01  
від 04.09.08, наказ №511. Зміни внесені МОЗ України 21.09.12 №734.

Виробник ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63,  
м. Київ, 04080; тел.: (044) 496-97-00.

[www.farmak.ua](http://www.farmak.ua)

**Фармак**

**Преваги ін'єкційного прогестерону в сучасному акушерстві (Огляд літературних даних)  
О.В. Мілевський**

У роботі представлені дані літератури про роль прогестерону в організмі вагітної. Обґрунтовано призначення прогестерону при невиношуванні вагітності, загрози переривання вагітності в різні терміни гестації.

**Ключові слова:** прогестерон, Інжеста, вагітність, невиношування.

**The benefits of progesterone injection in modern obstetrics (Review of the literature)  
A. V. Milevsky**

The paper presents the data in the literature about the role of progesterone in the body of a pregnant. Justified administration of progesterone for miscarriage, threatened abortion at different stages of gestation.

**Keywords:** progesterone, Ingesta, pregnancy, miscarriage.

**Сведения об авторе**

Милевский Александр Валерьевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 40050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (050) 948-11-18.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Тихомиров А.Л. Практическая гинекология // Руководство для врачей. Монография. – М., 2009. – С. 360.
2. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов. – М., 2004. – С. 261.
3. Graham JD Physiological action of progesterone in target tissues / JD. Graham, CL. Clarke // Endocr Rev. – 1997. – № 18 (4). – P. 502–519.
4. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов. – М., 2004. – С. 261.
5. Хміль С.В. Акушерство / С.В. Хміль, Л.І. Романчук, З.М. Кучма // Підручк. – Тернопіль. – 2008. – С. 624.
6. Айламазян Э.К. Акушерство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева // Национальное руководство. – М., 2009. – С. 12–18.
7. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности: цикл клинических лекций. // В.М. Сидельников. – М., 1999. – С. 64.
8. El-Zibdeh MJ. Solvey Farmaceutical Sympoz. // Synergy Med. Education. – 2002. – P. 8–10.
9. Коломиец В.В. Применение микро-низированного прогестерона в комплексном лечении угрозы преждевременных родов во второй половине беременности / В.В. Коломиец, В.Н. Сидоренко, В.П. Скачок, Е.А. Писаренко [и др.] // Охрана материнства и детства: рецензируемый науч.-практ. мед. журнал. – 2010. – № 2 (16). – С. 60–63.
10. Назаренко Т.А. Современные подходы к применению прогестерона у женщин репродуктивного возраста / Т.А. Назаренко, С.Р. Дуринян, Н.А. Ревизвили, Н.Г. Мишинева // Вестник МСИ. – М., 2009. – № 1.
11. Radhupathy R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion / R. Radhupathy, M. Makhseed, F. Azizieh, A. Omu, M. Gupta, R. Farhat // Human Reproduction. – 2000. – Vol. 15, I.3. – P. 713.
12. Bum Chae Choi Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss / Bum Chae Choi, Katalin Polgar, Ling Xiao and Joseph A. Hill // Human Reproduction, 2000. – Vol. 15 (suppl 1). – P. 46–59.
13. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье / В.Е. Радзинский. – М., 2011. – С. 728.
14. Мілевський О.В. Прогнозування, профілактика і лікування ускладнень вагітності та пологів у жінок з трубноперитонеальною безплідністю в анамнезі / О.В. Мілевський // Дис. ... канд. мед. наук. – 2010. – С. 196.
15. Rajasingam D. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. / D. Rajasingam, Seed PT, Briley AL, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – V. 200. – P. 395.
16. Шиндлер А. Прогестерон в профилактике преждевременных родов / Здоров'я України, 2011. – № 3. – С. 16–17.
17. Радзинский В.Е. Прогестероно-условленные изменения провоспа-
- лительных цитокинов при привычном невынашивании беременности / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова // 2005. – РМЖ. – Независимое издание для практикующих врачей www.rmj.ru №764.
18. Khan N, Richter KS, Newsome TL, Blaker EJ, Yankov VI. Matched-samples comparison of intramuscular versus vaginal progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer Fertil Steril, 2008 [Epub ahead of print].
19. Mitwally MF, Diamond MP, Abuzeld M. The vaginal micronized progesterone mis as effective as intramuscular progesterone for luteal support in women undergoing IVF-ET. 64th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine; San Francisco, CA. November 8–12; 2008. abstract. – P. 761.
20. Beltsos A, Robinson A, Martin-Johnston MK, Lederer K, Sasada K, Byers M. Serum progesterone levels with endometrin compared to progesterone in oil and associated pregnancy outcomes in a large IVF center. 64th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine; San Francisco, CA. November 8–12; 2008. abstract. – P. 765.
21. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.
22. Резников А.Г. Лекарственная терапия во время беременности с точки зрения безопасности для плода / А.Г. Резников, В.И. Медведь, И.Б. Манухин и др. // Здоров'я України, 2011. – № 2. – С. 20–22.
23. John M. O'Brien / 17-hydroxyprogesterone caproate, progesterone, preterm birth prevention, and safety: who decides? Someone should // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2011. – Vol. 204 (Issue 5). – P. 16–17.
24. Jerome H Check, luteal Phase Support in assisted reproductive technology treatment focus on Endometrin (progesterone) vaginal insert// Ther Clin Risk Manag/ 2009; 5: 403–407.
25. Дубчак А.Е. Натуральный прогестерон или синтетические прогестинны? Применение у женщин репродуктивного возраста / А.Е. Дубчак. А.В. Милевский // Здоровье женщины, 2012. – № 1 (67). – С. 178–181.
26. Da Fonseca E.B. Progesterone and preterm birth / The new England journal of medicine, 2007. – Vol. 357. – P. 2306–2307.
27. Тетруашвили Н.К. Ведение беременности у женщин с привычным выкидышем, обусловленным иммунологическими нарушениями / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова и др. // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 10–14.
28. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection // Maturitas. – 2009. – Vol. 65. – Suppl. – P. 29–34.
29. Постанова Т.В. Способ определения содержания этанола в крови человека. <http://www.findpatent.ru/patent/243/2436088.html>
30. Камкин А.Г. Физиология и молекулярная биология мембран клеток: учебное пособие. – М., 2008. – 592 с.

Статья поступила в редакцию 02.09.2013

# Прогнозування, діагностика та розродження вагітних з синдромом затримки розвитку плода (огляд літератури)

**О.В. Голяновський, Г.О. Толстанова, М.І. Насташенко**

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

У статті представлений огляд літературних джерел щодо виявлення найбільш вагомих факторів ризику виникнення синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) та можливості його прогнозування у різні терміни гестації. Доведено важливу роль доплерометричного дослідження швидкостей кровотоку в судинах плаценти, пупкового канатика та матки для ранньої діагностики СЗРП. Визначено тактику ведення вагітних при СЗРП залежно від ступеня гемодинамічних порушень.

**Ключові слова:** СЗРП, дистрес плода, плацентарна недостатність, УЗД, доплерометрія.

Синдром затримки розвитку плода (СЗРП) – ускладнення вагітності, яке розвивається внаслідок плацентарної недостатності і призводить до народження дитини з масо-ростовими параметрами нижче 10-ї перцентилі для даного терміну вагітності [13].

Значущість даної патології визначається великою питомою вагою її в структурі перинатальної смертності і неонатальної захворюваності, а також несприятливим медико-біологічним і соціальним прогнозом у майбутньому. Так, частота перинатальної смертності у разі СЗРП вища в 7–10 разів порівняно з нормальним перебігом вагітності, а в 50% дітей, що народилися з ознаками СЗРП, в подальшому реєструють тяжкі гострі і хронічні захворювання. Наведені негативні обставини свідчать про важливість своєчасного виявлення СЗРП ще на етапі пренатального спостереження, оптимізації умов розвитку плода, планування і ведення пологів, забезпечення раціонального догляду в післяпологовий період.

Залежно від значень маси тіла та масо-ростового індексу (МРІ) (ponderal index) СЗРП поділяють на два типи – симетричний і асиметричний. Типи розрізняють за етіологічним фактором, часом виникнення, ступенем порушення стану плода і прогнозом щодо його життєздатності.

**Симетричний тип СЗРП** (називають ще хронічним або пропорційним) включає гіопластичний і диспластичний варіанти. Він характеризується одночасним порушенням процесів росту м'яких тканин і скелета. Окружність голівки, довжина тіла і маса тіла плода пропорційно знижені в порівнянні з нормальними показниками фізичного розвитку для даного гестаційного віку.

Новонароджені з цієї групи складають найбільший ризик розвитку подальших ускладнень, тоді як ризик ускладнень в неонатальний період у них невисокий [16].

У структурі всіх гіпотрофій симетричний варіант СЗРП становить від 10% до 30%. Симетричний СЗРП зумовлений зниженням потенційних можливостей плода до росту (генетичні порушення, внутрішньоутробна інфекція) або екзогенними чинниками, що діють в ранні терміни вагітності (неправильне харчування матері, тютюнопаління, вживання алкоголю, наркотиків).

Ступінь тяжкості гіопластичного варіанта СЗРП визначають за дефіцитом довжини тіла і окружності голови по відношенню до терміну гестації:

- легкий – дефіцити 1,5–2 сигми;
- середньої тяжкості – більше 2 сигм;
- тяжкий – більше 3 сигм.

**Асиметричний тип СЗРП** є класичним, характеризується практично нормальним ростом скелета і голівки плода, але зниженою кількістю підшкірного жиру і м'язової маси. Даний варіант СЗРП описується в літературі як гіпотрофічний або синдром Кліффорда, як диспропорційна, асиметрична затримка розвитку плода, підгострий варіант СЗРП. Вважають, що подібний варіант СЗРП формується на більш пізніх термінах вагітності. Новонароджені з даним варіантом СЗРП мають максимальний ризик розвитку ранніх ускладнень в неонатальний період [3].

Ця форма СЗРП становить 70–80% серед загальної кількості новонароджених з цим синдромом. Діагностують частіше в III триместрі вагітності на фоні плацентарної недостатності, спричиненої різними захворюваннями жінки та ускладненнями вагітності.

Асиметричний тип СЗРП характеризується нерівномірним розвитком різних органів та систем. Меншою мірою відстають в розвитку головний мозок і скелет плода, більшою – страждають органи черевної та грудної порожнини.

При гіпотрофічному варіанті виділяють три ступеня порушень розвитку плода (за даними УЗД):

- I ступінь СЗРП – відставання до 2 тиж відносно гестаційного віку (ГВ) плода;
  - II ступінь СЗРП – відставання від 2 до 4 тиж;
  - III ступінь СЗРП – відставання більш ніж на 4 тиж.
- За часом формування виділяють три типи СЗРП:
- I тип – формується до 24 тиж вагітності;
  - II тип – до 32 (28–32) тиж вагітності;
  - III тип – після 32 тиж вагітності.

## Фактори ризику СЗРП

Хоча відомі численні етіопатогенетичні чинники СЗРП, приблизно в 50% випадків точну причину встановити не вдається. Тому при кожному огляді вагітної слід пам'ятати про можливість цього ускладнення. Причини СЗРП зручно підрозділяти на материнські, плодові та плацентарні [14, 17] (табл. 1).

## Патогенез

У пацієток з наступним розвитком СЗРП вже в I триместрі вагітності відбувається неповноцінна інвазія трофобласта в стінку спіральних артерій, внаслідок чого розвиваються гемодинамічні порушення матково-плацентарного кровообігу. Сповільнення кровообігу в спіральних артеріях і міжворсинчастому просторі призводять до зни-



Показники кровотоку у вагітних з СЗРП

| Фактори, що сприяють розвитку СЗРП  | Частота їх виявлення |
|---|----------------------|
| <b>I. Материнські фактори</b>   |                      |
| <i>1-а група – соціально-побутові</i>   |                      |
| Вік матері до 17 років і старше 34 років  | 25%                  |
| Вагітність поза шлюбом  | 12,5%                |
| Низький соціально-економічний статус  | 16,6%                |
| Емоційне перенапруження, стреси   | 25%                  |
| Шкідливі звички (тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія)   | 20,8%                |
| Відсутність адекватного перинатального спостереження  | 16,6%                |
| <i>2-а група – фактори, що передували вагітності</i>  |                      |
| Низька маса тіла жінки, низький зріст   | 37,5%                |
| Генітальні аномалії   | 8,3%                 |
| Соматичні захворювання, в тому числі:   |                      |
| - захворювання серцево-судинної системи   | 37,5%                |
| - ендокринні захворювання   | 12,5%                |
| - запальні захворювання сечовидільної системи   | 20,8%                |
| - хронічний тонзиліт  | 20,8%                |
| - хронічні захворювання дихальної системи   | 16,6%                |
| <i>3-я група – порушення репродуктивної функції</i>   |                      |
| Порушення менструальної функції   | 12,5%                |
| Безпліддя в анамнезі  | 4%                   |
| Гінекологічні захворювання і операції   | 33,3%                |
| Звичне невиношування вагітності   | 8,3%                 |
| Ускладнений перебіг попередніх вагітностей (викидні, народження недоношених і мертворождалих дітей, народження дітей з СЗРП, з уродженими вадами) | 29,1%                |
| <i>4-а група – медичні фактори ризику під час даної вагітності</i>  |                      |
| Індукована вагітність   | 8,3%                 |
| Тяжкі токсикози першої половини вагітності  | 8,3%                 |
| Загроза переривання вагітності в I та II триместрах   | 29,2%                |
| Гестоз  | 45,8%                |
| Анемія вагітних   | 33,3%                |
| Багатоплідна вагітність   | 12,5%                |
| Загострення хронічних і гострі інфекційні захворювання  | 25%                  |
| <b>II. Плацентарні фактори СЗРП</b>   |                      |
| Часткове передчасне відшарування плаценти, єдина а. umbilicalis, аномалії пупкового канатика, інфаркт плаценти                                    | 4%                   |
| <b>III. Плодові фактори СЗРП</b>  |                      |
| Генетичні фактори   | 8,3%                 |
| Внутрішньоутробні інфекції  | 12,5%                |
| Вроджені дефекти метаболізму, недостатнє вироблення гормонів  | 4%                   |

ження інтенсивності газообміну між матір'ю і плодом. На ранніх термінах гестації (до 22 тиж) при недостатньо розвинутих механізмах саморегуляції плода розвивається симетрична форма СЗРП.

У другій половині вагітності основною патогенетичною ланкою служить порушення матково-плацентарного кровообігу, що призводить до хронічної гіпоксії і СЗРП.

На фоні хронічної гіпоксії відбувається перерозподіл плодового кровообігу, спрямований на забезпечення адекватного функціонування ЦНС. При цьому основний потік артеріальної крові надходить до головного мозку плода – так званий brain-sparing effect. Клінічно при цьому формується асиметрична форма затримки розвитку плода (ЗРП) [2].

Диференціація симетричного та асиметричного типу СЗРП

| Показник                          | Симетричний тип СЗРП            | Асиметричний тип СЗРП       |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Початок                           | II триместр                     | III триместр                |
| Фетометрія                        | Відставання всіх розмірів       | Відставання розмірів живота |
| Порушення плацентарного кровотоку | З 24–25-го тижня                | Після 32-го тижня           |
| Навколоплідні води                | Маловоддя                       | Нормальна кількість вод     |
| Вади розвитку                     | Часто                           | Рідко                       |
| Пренатальна діагностика           | Показана при будь-якому терміні | За поєднаними показаннями   |

**ДІАГНОСТИКА СЗРП ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ**

Діагностику СЗРП проводять у 3 напрямках:

**I. Стан фетоплацентарної системи.**

**II. Наявність і вираженість хронічної внутрішньо-утробної гіпоксії.**

**III. Безпосередня форма і ступінь ЗРП.**

Для встановлення діагнозу СЗРП враховують такі фактори:

- зріст і маса тіла вагітної, оскільки кожна десята дитина народжується з низькою масою тіла внаслідок конституційних причин;
- відомості про попередні вагітності;
- відомості про соматичні захворювання матері;
- дані про соціальний статус та умови життя;
- окружність живота і ВДМ, динаміка збільшення маси тіла;

• показники ультразвукового моніторингу: фетометрії, ступеня зрілості плаценти, доплерографії – систоло-діастолічні співвідношення кривих швидкостей кровообігу в маткових артеріях (МА), артерії пупкового канатика (ПА), в середній мозковій артерії (СМА) плода, кількість навколоплідних вод.

Під час діагностики СЗРП важливо диференціювати симетричну й асиметричну форми цієї патології, при виборі тактики ведення вагітності – враховувати ступінь гемодинамічних порушень у плаценті (табл. 2).

Оскільки найбільш частою причиною СЗРП є плацентарна недостатність, доцільно розпочинати діагностику зі встановлення плацентарної недостатності (ПН).

Найбільш інформативні методи для **діагностики ПН:**

**1. Визначення та співставлення рівнів декількох гормонів плаценти і специфічних білків вагітності.**

Основними гормонами, що відображають функцію хоріона, плаценти і плода є: хоріонічний гонадотропін, прогестерон, плацентарний лактоген, естріол і плодовий білок – альфа-фетопротейн. Вміст хоріонічного гонадотропіну, прогестерону і плацентарного лактогену в крові вагітної в основному характеризують функцію хоріона і плаценти, а концентрація естріолу і альфа-фетопротейну відображає стан плода.

Ранньою доклінічною ознакою ПН є зниження синтезу всіх гормонів фетоплацентарної системи, тому необхідно проводити комплексне динамічне визначення гормонів з ранніх термінів вагітності і до народження дитини.

**2. Визначення активності ферментів: термостабільної лужної фосфатази і окситоцинази.**

**3. Ультразвукове сканування плаценти (локалізація плаценти, її структура та величина).**

У 64% вагітних з СЗРП плода спостерігається передчасне «дозрівання» плаценти, причому ступінь її вираженості прямо пропорційний ступеню тяжкості синдрому.

Прогностична значущість передчасного дозрівання плаценти зростає при зміненій кількості навколоплідних вод. За даними літератури, у 86% вагітних із СЗРП виявляють маловоддя.

**4. Вивчення матково-плацентарно-плодового кровообігу за допомогою ультразвукової доплерометрії.**

Таблиця 3

Допплерометричні показники кровотоку при фізіологічній вагітності

| Судина                  | Індекс | Строк вагітності, тижні |           |           |           |           |           |
|-------------------------|--------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                         |        | 20                      | 24        | 28        | 32        | 36        | 40        |
| ПА                      | СДК    | 4,0–5,2                 | 3,5–4,3   | 3,1–3,7   | 2,8–3,4   | 2,4–3,0   | 2,2–2,5   |
|                         | IP     | 0,74–0,90               | 0,71–0,88 | 0,65–0,73 | 0,60–0,67 | 0,55–0,63 | 0,51–0,59 |
|                         | PI     |                         |           | 1,08–1,09 | 0,95–0,96 | 0,83–0,84 | 0,73–0,74 |
| Аорта                   | СДК    | 5,7–6,3                 | 5,6–6,0   | 6,0–7,6   | 5,7–7,3   | 5,4–7,1   | 5,2–6,8   |
|                         | IP     |                         |           | 0,82–0,88 | 0,80–0,86 | 0,77–0,83 | 0,75–0,81 |
|                         | PI     |                         |           | 1,79–2,24 | 1,76–2,20 | 1,74–2,17 | 1,72–2,13 |
| Внутрішня сонна артерія | СДК    |                         |           | 5,6–6,5   | 4,7–5,6   | 4,0–4,8   | 3,3–4,1   |
|                         | IP     | 0,95–0,99               | 0,94–0,96 | 0,78–0,88 | 0,74–0,84 | 0,71–0,81 | 0,69–0,78 |
|                         | PI     |                         |           | 1,98–2,39 | 1,70–2,06 | 1,44–1,77 | 1,22–1,51 |
| МА                      | СДК    | 2,0–2,3                 | 1,9–2,5   | 1,7–1,9   | 1,7–1,9   | 1,7–1,9   | 1,7–1,9   |
|                         | IP     | 0,51–0,61               | 0,51–0,57 | 0,46–0,55 | 0,69–0,86 | 0,69–0,86 | 0,69–0,86 |
|                         | PI     |                         |           | 0,69–0,86 | 0,69–0,86 | 0,69–0,86 | 0,69–0,86 |

Допплерівське дослідження кривих швидкостей кровотоку в артерії пупкового канатика дозволяє передбачати СЗРП з чутливістю 60,7% і специфічністю – 81,3% (табл. 3).

Для оцінки тяжкості порушень матково-плацентарної і плодової гемодинаміки визначають систоло-діастолічний коефіцієнт (СДК), індекс резистентності (ІР) та пульсаційний індекс (ПІ) [7–9].

Матковій артерії (МА): дефіцит кровопостачання може стати критичним і зумовити плацентарну недостатність, що буде клінічно представлена затримкою росту плода і ознаками його гіпоксії. Найбільш вірогідною причиною підвищення резистентності судин у вагітних є гестоз, тому збільшення числових значень СДК, ІР, ПІ в маткових артеріях може розглядатись як рання вірогідна ознака розвитку гестозу.

Артерії пупкового канатика (ПА): на відміну від порушень кровотоку в МА, патологія кровообігу в ПА свідчить про процеси декомпенсації життєзабезпечення плода. Порушення кровотоку в ПА виражається в підвищенні числових значень доплерометричних індексів, появі патологічної дикротичної виїмки, нульового чи реверсного діастолічного кровотоку. *За наявності реверсного кровотоку можна очікувати антенатальну загибель плода протягом найближчих 48–72 год.*

Аорта плода: централізація кровообігу плода свідчить про глибокий дистрес, тому виявлення такого порушення є більш значущим в прогностичній оцінці виживання плода, ніж зміни в системі плацента–плід. *Загибель плода може настати протягом 24 год від появи реверсного кровотоку.* Саме тому при визначенні нульового кровотоку в аорті і ПА плода бажане дострокове розродження без очікування на підтвердження дистресу за даними реєстрації серцевого ритму.

Судини головного мозку плода: якщо в судинах мозку визначають показники в межах норми при патологічних показниках в аорті та ПА, це може свідчити про декомпенсацію мозкового кровообігу. *При гіпоксії плода зниження індексів резистентності в мозкових артеріях розвивається раніше, ніж змінюється рН крові плода, що важливо для ранньої діагностики дистресу.*

Можна дійти висновку, що комплексна доплерометрична діагностика стану матково-плацентарно-плодового кровообігу дозволяє об'єктивно оцінити стан плода, розробити диференційовані підходи до лікування, оцінити ефективність лікування і визначити оптимальні терміни і методи розродження вагітних.

При компенсованій ПН існує два варіанти порушень гемодинаміки в системі мати–плацента–плід:

- *при першому варіанті первинне порушення кровотоку розвивається в МА (найбільш часто така ситуація виникає при пізніх гестозах, екстрагенітальній патології, що супроводжується стійким підвищенням артеріального тиску).* Порушення кровотоку плода при цьому формуються вторинно, спочатку залучається в процес ПА, потім – аорта та інші судини плода;

- *при другому варіанті гемодинамічні порушення виявляють спочатку тільки в системі плодово-плацентарного кровообігу.* Кровотік в МА знаходиться в межах норми. Такі порушення характерні для первинної ПН, зумовленої вадами розвитку, хромосомними аномаліями, внутрішньоутробним інфікуванням плода.

При СЗРП страждає передусім матково-плацентарно-плодовий кровообіг. Дані, отримані при дослідженні матково-плацентарного і плодового кровотоку за допомогою радіоізотопної скінтіграфії, свідчать про його зниження.

Виділяють 3 ступеня тяжкості порушень матково-плацентарного і плодового кровообігу:

- I ступінь – порушення тільки в МА або в ПА;

- II ступінь характеризується порушеннями як маткового, так і плодового кровообігу, не досягає критичних значень;

- III ступінь – порушення кровотоку в ПА досягає критичних рівнів – нульових і негативних значень діастолічного компонента кровотоку.

**Діагностика хронічної гіпоксії плода** включає:

1. *Актографію.*

Збільшення чи зменшення числа рухів більше ніж на 50%, раптове їх зникнення свідчать про порушення внутрішньоутробного стану плода.

2. *Оцінювання серцевої діяльності плода – кардіотокографія (КТГ), електрокардіографія і фонокардіографія плода.*

Характерними ознаками порушення стану плода є зниження амплітуди і низька частота миттєвих осциляцій, поява виражених спонтанних децелерацій, зменшення амплітуди і тривалості акцелерацій чи їхня відсутність.

Кратність проведення КТГ-дослідження: при низькому перинатальному ризику – двічі в другій половині III триместра, при високому перинатальному ризику і нормальних КТГ – не рідше ніж через 5 днів, при змінній КТГ – щодня [5].

3. *Ультразвукове сканування.*

Одним з інформативних методів оцінювання стану плода є визначення біофізичного профілю, що включає УЗД з визначенням рухової і дихальної активності плода за 30 хв, кількості навколоплідних вод, ступеня зрілості плаценти і нестресовий тест протягом 20 хв спостереження за даними КТГ (Vintzileos A., 1983). Сума балів 5–4 і менше свідчить про наявність вираженої внутрішньоутробної гіпоксії плода і високий ризик розвитку перинатальних ускладнень [5, 19].

4. *Визначення вмісту плацентарних гормонів і специфічних білків вагітності.*

Зменшення екскреції естріолу з сечею (нижче 12 мг/добу) і низький вміст у навколоплідних водах свідчать про погіршення стану плода та ПН. Підвищення рівня альфа-фетопротеїну в першій половині вагітності може свідчити про аномалії розвитку плода, а різке зниження його в другій половині з подальшим підвищенням є ознакою важкого внутрішньоутробного стану плода та його антенатальної загибелі.

**Діагностика СЗРП**

1. *Оцінювання об'єктивних показників.*

Зовнішнє акушерське дослідження, що включає визначення висоти стояння дна матки і окружності живота з урахуванням росту вагітної, положення плода і кількості навколоплідних вод є найбільш доступним у плані діагностики СЗРП плода.

Відставання висоти стояння дна матки на 2 см і більше порівняно з нормою або відсутність її приросту протягом 2–3 тиж при динамічному спостереженні за вагітною свідчать про СЗРП плода. Зручно користуватися гравідіаграмою, на якій нанесені нормальні величини висоти стояння дна матки.

2. *УЗ-ознаки.*

Провідне місце в діагностиці СЗРП належить УЗД, яке дозволяє проводити динамічну фетометрію, діагностувати вади розвитку плода, оцінювати форму і ступінь тяжкості СЗРП. При фетометрії вимірюють біпаріетальний розмір голівки плода (БПР), діаметр грудей (ДГ) і діаметр живота (ДЖ) і їхній обвід, довжину стегна. У низці випадків ультразвукова біометрія може доповнюватися визначенням тім'яно-куприкового (ТКР) і плече-куприкового (ПКР) розмірів.

Вірогідною ознакою затримки розвитку плода є невідповідність (на 2 тиж і більше) величини БПР голівки



Показники кровотоку у вагітних з СЗРП

| Досліджувана судина | Показники кровотоку | Групи вагітних |                |                 |                  |
|---------------------|---------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
|                     |                     | Норма          | СЗРП I ступеня | СЗРП II ступеня | СЗРП III ступеня |
| МА                  | PI                  | 1,34±0,05      | 1,43±0,04      | 1,52±0,03       | 1,63±0,44        |
|                     | IP                  | 0,65±0,03      | 0,43±0,04      | 0,68±0,03       | 0,78±0,03        |
| Спіральні артерії   | PI                  | 0,44±0,02      | 0,62±0,02      | 0,71±0,03       | 0,75±0,03        |
|                     | IP                  | 0,30±0,02      | 0,35±0,01      | 0,39±0,02       | 0,42±0,03        |
| ПА                  | PI                  | 0,94±0,06      | 1,12±0,05      | 1,25±0,06       | 1,34±0,1         |
|                     | IP                  | 0,64±0,03      | 0,64±0,05      | 0,71±0,03       | 0,77±0,04        |
| Аорта плода         | PI                  | 1,5±0,04       | 1,44±0,07      | 1,61±0,07       | 1,79±0,09        |
|                     | IP                  | 0,73±0,03      | 0,62±0,01      | 0,73±0,02       | 0,84±0,03        |
| СМА                 | PI                  | 1,35±0,06      | 1,31±0,05      | 1,29±0,04       | 1,14±0,05        |
|                     | IP                  | 0,72±0,03      | 0,64±0,03      | 0,65±0,11       | 0,54±0,03        |

плода гестаційному терміну, а також порушення співвідношення між розмірами голівки і живота. Зменшення окружності живота – ранній симптом СЗРП і зниження запасів глікогену. У II триместрі вагітності окружність голівки більше окружності живота, при терміні 35–36 тиж вагітності їх співвідношення 1:1, а після 36-го тижня окружність живота збільшується і їх співвідношення <1, збереження співвідношення >1 в останні тижні вагітності свідчить про СЗРП.

При ранньому порушенні росту плода провідною діагностичною ознакою є зменшення всіх його розмірів (симетрична форма). При пізній ЗРП порушується зростання окружності живота, а не голівки плода (асиметрична форма).

Перші ознаки ЗРП можуть з'явитися вже в 18–19 тиж, це, як правило, симетрична форма СЗРП. Виникнення синдрому в 32 тиж вагітності більш типово для асиметричної форми.

При відповідності показника ВДМ нормативним значенням, УЗД доцільно проводити не раніше 20–24 тиж вагітності. У цьому терміні можна отримати не тільки максимально можливу інформацію про плід, але і проводити додаткові методи дослідження (генетичні, доплерографічні) для вирішення питання про переривання вагітності за медичними показаннями, при виявленні патології, не сумісної з життям [3].

Певну цінність у діагностиці стану плода має ультразвукове вивчення сечовидільної функції нирок за кількістю одноденної екскреції сечі, яка визначається за різницею між обсягом сечового міхура під час першого обстеження і повторного його вимірювання через 1 год. При СЗРП плода – екскреція сечі знижується до 15–18 мл (при нормі 24–27 мл).

УЗД дозволяє визначити обсяг амніотичної рідини [9, 18].

Частота маловоддя при СЗРП становить від 42% до 89%. Така різниця даних, насамперед пов'язана з труднощами об'єктивного оцінювання кількості вод в пренатальний період.

У свій час були запропоновані два методи визначення об'єму навколоплідних вод: вимір вертикальної кишені і підрахунок індексу амніотичної рідини. Відповідно до першого, максимальну вертикальну кишеню з водами розміром менше 2 см слід розцінювати як критерій маловоддя (Chamberlain P. et al., 1984). Другий метод полягає в оцінюванні індексу амніотичної рідини, який є сумою від складан-

ня значень чотирьох максимальних вертикальних кишень, виміряних в чотирьох квадрантах матки (<7 см).

При нормальній кількості вод частота СЗРП в середньому не перевищує 6%, частота вад розвитку – 1,5%, перинатальна смертність – 4,5%. При вертикальній кишені 1–2 см ці показники становлять 20%; 2%; 56% відповідно, при величині кишені менше 1 см – 39%; 9,5%; 19% [3, 9].

Таким чином, комплексне динамічне оцінювання темпів росту плода дозволяє проводити ранню діагностику СЗРП і об'єктивне оцінювання ефективності проведеної терапії.

### ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ПРИ СЗРП

#### При I ступені гемодинамічних порушень

- Вагітні підлягають динамічному спостереженню в амбулаторних умовах з використанням ехографії, доплерографії і КТГ з інтервалом 5–7 днів. При погіршенні показників КТГ показаний щоденний доплерометричний і КТГ-контроль за станом плода. За відсутності патологічних змін при КТГ можливо пролонгування вагітності до доношеного терміну. Розродження проводять через природні пологові шляхи під кардіомоніторним спостереженням за станом плода.

#### При II ступені гемодинамічних порушень

- Слід проводити доплерографічні і кардіографічні спостереження не рідше ніж 1 раз на 2 дні. За наявності патологічних кривих швидкостей кровотоку в обох МА і реверсного кровотоку на доплерограмі слід вирішувати питання про дострокове розродження. При нормальних показниках КТГ можливо розродження через природні пологові шляхи під кардіомоніторним контролем за станом плода. У разі приєднання ознак страждання плода за даними КТГ і терміні понад 32 тиж вагітності показано екстрене розродження шляхом операції кесарева розтину на фоні проведення кортикостероїдної терапії для прискорення синтезу сурфактанту в легенях плода. До 32 тиж вагітності питання про спосіб розродження слід вирішувати індивідуально.

#### При III ступені гемодинамічних порушень

- Вагітні підлягають достроковому розродженню.

#### Показання для екстреного розродження:

- Ознаки дистресу плода (ареактивний нестрессовий тест, різке зниження варіабельності серцевого ритму).

- Погіршення показників плодового кровотоку (поява постійного нульового діастолічного кровотоку в аорті плода або реверсного діастолічного кровотоку в ПА).

До 32 тиж вибір методу розродження визначається

індивідуально, після 32 тиж показано розродження шляхом операції кесарева розтину.

Пролонгування вагітності можливо тільки при щоденному доплерографічному контролі і за відсутності ознак прогресивної гіпоксії плода за даними КТГ.

**Основні напрямки в терапії СЗРП:**

1. Терапія основної патології вагітності.
2. Покращання матково-плацентарного кровообігу:
  - а) усунення чи зменшення перфузійної недостатності;
  - б) усунення чи зменшення дифузійної недостатності.
3. Покращання метаболічної функції плаценти.
4. Вплив на плід, використовуючи параплацентарний шлях обміну.

**Прогнозирование, диагностика и родоразрешение беременных с синдромом задержки развития плода (обзор литературы)**  
**О.В. Голяновский, Г.О. Толстанов, М.И. Насташенко**

В статье представлен обзор литературных источников относительно выявления наиболее весомых факторов риска возникно-

вения синдрома задержки развития плода (СЗРП и возможности его прогнозирования в разные сроки гестации.

Доказана важная роль доплерометрического исследования скоростей кровотока в сосудах плаценты, пуповины и матки для ранней диагностики СЗРП. Определена тактика ведения беременных при СЗРП в зависимости от степени гемодинамических нарушений.

**Ключевые слова:** СЗРП, дистресс плода, плацентарная недостаточность, УЗИ, доплерометрия.

**Prediction, diagnosis and delivery of pregnant women with the syndrome of delayed fetal development (review)**  
**O.V. Golyanovsky, G.O. Tolstanov, M.I. Nastashenko**

An overview of the literature to identify the most important risk factors for intrauterine growth restriction and the possibility of its prediction in different periods of gestation.

Proved the top spot of Doppler study blood flow velocity in the vessels of the placenta, umbilical cord and uterus for early diagnosis IUGR. Defined treatment algorithm of pregnant women with IUGR depending on the degree of hemodynamic compromise.

**Key words:** IUGR, distress, placental insufficiency, ultrasound, Doppler study.

**Сведения об авторах**

**Голяновский Олег Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, ул. Баггоутская, 1; тел.: (044) 489-49-35. E-mail: Golyanovskyy@bigmir.net

**Толстанов Галина Александровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, ул. Баггоутская, 1; тел.: (044) 489-49-35. E-mail: tol.gallina@rambler.ru

**Насташенко Марина Игоревна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, ул. Баггоутская, 1; тел.: (044) 489-49-35. E-mail: nastashenko23@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Агеева М.И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008.
2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. – М., 2011. – 1197 с.
3. Аржанова О.П. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. – Санкт-Петербург, 2001.
4. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Михайлова С.В. и др. Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития // Российский вестник акушера-гинеколога, 2006. – Т. 6, № 5. – С. 12–15.
5. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода (кардиоотография, доплерометрия, биофизический профиль). – Минск: Книжный дом, 2004. – 304 с.
6. Гармашева Н.Л. Патологическая физиология внутриутробного развития плода. – Л.: Медгиз, 1958. – 324 с.
7. Гудмундссон С. Значение доплерометрии при ведении беременных с подозрением на внутриутробную задержку развития плода // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии, 1994. – № 1. – С. 15–25.
8. Допплерография в акушерстве / Под ред. Медведева М.В., Курьяка А., Юдиной Е.В. – М.: Реальное время, 1999. – 396 с.
9. Маляр В.А., Маляр В.О., Маляр В.В. Ультразвукові діагностичні критерії затримки розвитку плода / Зб. наук. праць асоц. акуш.-гін. Укр. – К.: Інтермед. – 2006. – С. 430–432.
10. Медведев М.В., Юдина Е.В. Маточно-плацентарный кровоток. Артериальный плодово-плацентарный кровотоки // Допплерография в акушерстве / Под ред. Медведева М.И., Курьяка А., Юдиной Е.В. – М.: Реальное время, 1999. – С. 15–46.
11. Милованов А.П., Фокин Е.И., Рогова Е.В. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности // Архив патологии, 1995. – № 4. – С. 11–16.
12. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. – М.: Медицина, 1999. – 447 с.
13. МКХ-10.
14. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 54 с.
15. М. Энкин, М. Кейрс, Дж. Нейлсон, К. Краутер и др.; Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Пер. с англ. А. В. Михайлова. – СПб.: Петрополис, 2003. – 480 с.
16. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В. Физиология и патология плода. – М.: Медицина, 2004.
17. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. – М., 2009. – 160 с.
18. Baschat AA, Galan HL, Ross MG, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2012: chap.31.
19. Bashat A., Gembruch U., Weiner C.P. et al. Combining Doppler and biophysical assessment improves prediction of critical perinatal outcomes in growth restricted fetuses (IUGR) // Ultrasound Obstet. Gynec. – 2003. – V. 22, № 1. – P. 30–31.
20. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Semin Perinatol 2004; 28: 67.
21. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Fetal growth and development. In: Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al, eds. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010: chap 4.
22. Geijn H.P. Intrapartum FRR pattern // 5th World Congress of Perinatal Medicine. Barcelona, 2001. – P. 825–830.
23. Harman CR, Baschat AA. Arterial and venous Dopplers in IUGR. Clin Obstet Gynecol. Dec 2003;46(4): 931–46.
24. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. Mar 2007;29(3): 310–6.

Статья поступила в редакцию 21.06.2013

# К вопросу о профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин

Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ», г. Киев

**В статье освещена роль индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин.**

**Ключевые слова:** лейомиома матки, эндометриоз, заболевания молочной железы, гиперплазия эндометрия, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат.

Доброкачественные гиперпролиферативные заболевания женской репродуктивной системы – миома матки, генитальный эндометриоз, гиперплазия эндометрия, в основе развития которых лежат патологические гиперпластические процессы тканей эндо- и миометрия, занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости. Чрезвычайно широкая их распространенность, а также высокая частота сочетания упомянутой патологии неблагоприятно влияют не только на качество жизни и состояние репродуктивного здоровья женской части населения, но и в целом на демографическую ситуацию, следовательно, придают этой важнейшей медицинской проблеме очевидную социальную значимость [1, 2, 5, 12, 41].

Известно, что ключевым фактором возникновения гиперпролиферативных заболеваний репродуктивной системы является абсолютная или относительная гиперэстрогения. Эстрогены, взаимодействуя со специфическими эстрогеновыми рецепторами в клетках-мишенях, инициируют внутриклеточные регуляторные сигналы, активирующие экспрессию эстрогенреспонсивных генов. Среди этих генов большая часть прямо или опосредованно контролирует клеточную пролиферацию, а также повышает чувствительность клеток к другим факторам, стимулирующим гиперпластические и неопластические процессы [4, 6, 8, 14].

В 80-х годах прошлого века начала формироваться концепция, согласно которой определяющим фактором, стимулирующим клетки эстрогензависимых органов и тканей к патологическому росту, является не сам абсолютный или относительный уровень основного женского полового гормона эстрадиола, а нарушение баланса его метаболитов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации, а именно, 2- и 16 $\alpha$ -гидроксипроизводных эстрона (2-ОНЕ1 и 16 $\alpha$ -ОНЕ1). К настоящему моменту можно считать доказанным, что в том случае, если в организме женщины отмечается повышенный уровень 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона (16 $\alpha$ -ОНЕ1), патологические пролиферативные процессы в ее гормонзависимых органах и тканях многократно усиливаются. Это происходит потому, что 16 $\alpha$ -ОНЕ1 образует прочные ковалентные связи с эстрогеновым рецептором, в результате чего значительно увеличивается продолжительность эстрогензависимого пролиферативного сигнала. Есть данные, что 16 $\alpha$ -ОНЕ1 обладает также мутагенной активностью. Поэтому повышенное содержание 16 $\alpha$ -ОНЕ1 – метаболита с «агрессивными» свойствами – рассматривается в настоящее время как фактор риска развития рака молочной железы, рака эндометрия и других эстроген-зависимых опухолей [1, 8, 11].

В начале 90-х годов прошлого столетия появились работы, подтверждающие зависимость между наличием в пищевом рационе растений семейства крестоцветных и частотой возникновения злокачественных опухолей, в том числе матки и молочной железы у женщин. Было отмечено, что риск возникновения злокачественных заболеваний и частота их проявления среди людей, в рационе которых присутствовали овощи семейства крестоцветных, ниже по сравнению с теми, у кого рацион был беден этими продуктами. Всемирным фондом изучения рака совместно с Американским институтом по изучению рака было проведено комплексное многоцентровое исследование с участием десятков ведущих специалистов из многих стран мира (Великобритания, Германия, Италия, Канада, Финляндия, США, Япония и др.), а также представителей Всемирной организации здравоохранения, Международного агентства по изучению рака и других международных организаций [1, 17, 44]. По результатам этого исследования (1997 год) был представлен обзор «Продукты питания и предупреждение рака: глобальная перспектива», в котором содержался основной перечень продуктов, абсолютно необходимых для правильного жизнеобеспечения организма, среди которых выделено 11 пищевых групп:

- овощи:
  - крестоцветные – белокочанная, цветная, брюссельская капуста, брокколи, кресс-салат, редька, репа, редис, хрен;
  - зонтичные – морковь, петрушка, сельдерей, укроп, кориандр, пастернак;
  - маревые – свекла, шпинат;
  - лилейные – чеснок, лук;
  - пасленовые – помидор, красный перец, баклажаны, картофель;
  - тыквенные – тыква, дыня;
- фрукты – цитрусовые – апельсин, лимон, мандарин, грейпфрут, цитрон; абрикосы, персики, яблоки, вишня, темный виноград, слива – чернослив;
- ягоды – черника, черная и красная смородина, шиповник, облепиха, черноплодная рябина, красная малина, ежевика, брусника, клюква, земляника, клубника и крыжовник;
- орехи – грецкие, фундук, кедровые, миндаль, фисташки;
- злаки – пшеница, гречиха, овес, ячмень, рис, кукуруза;
- бобовые – соя, горох, чечевица, зеленый горошек, красная фасоль, красный клевер.

В кросс-культуральных исследованиях было установлено наличие обратной зависимости между высоким уровнем употребления в пищу овощей семейства крестоцветных (различные виды капусты, редис, репа, брюква) и частотой возникновения опухолей тонкого и толстого кишечника, а также опухолей молочной железы и матки у женщин. Именно с регулярным употреблением в пищу некоторых из этих продуктов ученые связывают низкую заболеваемость раком молочной железы на Востоке (Китай, Япония) [52–54].



Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием фруктов и овощей способствует снижению риска развития злокачественных опухолей молочной железы, шейки матки, мочевого пузыря, пищевода, легких, толстой кишки, полости рта, желудка, поджелудочной железы и яичника [3, 7, 54].

В то же время, следует отметить, что за последние 10–15 лет в экономически развитых странах произошло резкое уменьшение потребления естественных, нерафинированных продуктов питания: мяса, молока, яиц, рыбы, которые являются источниками полноценных белков; овощей, фруктов и ягод, снабжающих витаминами и минеральными веществами; растительного масла – источника эссенциальных жирных кислот. При этом наблюдается высокий уровень потребления энергетически емких продуктов, таких, как хлебные продукты, картофель, сахар и др. Перечисленные закономерности привели к выраженной диспропорции химического состава рациона. Дефицит одних веществ и избыток других пищевых веществ является основным фактором риска в приобретении целого комплекса заболеваний органов и систем организма человека, в том числе злокачественных.

Проживание человека в условиях высокой информационной и техногенной нагрузки, экологически неблагоприятная среда обитания, наличие нездорового образа жизни, вредных привычек значительно усугубляет вышеописанные тенденции.

Устранение всех этих неблагоприятных факторов способствует гармоничному и здоровому жизненному циклу человека, сохраняет его общее и репродуктивное здоровье. Рациональное сбалансированное питание и двигательная активность помогают регулировать внутренние процессы, определяющие состояние здоровья, которое во многом определяется степенью обеспеченности организма питательными веществами.

По оценкам экспертов ВОЗ, фактор питания более чем на 40% влияет на уровень заболеваемости человека. Полноценное здоровье может быть достигнуто и сохранено лишь при удовлетворении физиологических потребностей человека в энергии и всем комплексе пищевых и биологически активных веществ, и, наоборот, любое отклонение от сбалансированного питания ведет к нарушению функций организма, особенно если эти отклонения выражены и длительны [1, 64, 54].

С 1995 года овощи семейства крестоцветных по рекомендации Всемирного фонда исследования рака считаются источником биологически активных веществ, обладающих наибольшей антиканцерогенной, антипролиферативной и антимутагенной активностью, и включены в перечень необходимых растительных групп, абсолютно необходимых для правильного жизнеобеспечения организма [65, 66].

Как уже упоминалось, основными представителями семейства крестоцветных являются капуста брокколи, брюссельская капуста, цветная капуста, кочанная капуста, капуста огородная, кольраби, брюква, репа и кресс водяной. Кроме того, эти овощи – главный источник глюкозинолатов в рационе человека. Крестоцветные растения имеют характерный хромосомный набор глюкозинолатов, элементов, являющихся предшественниками фитонутриентов, которые могут значительно снизить риск развития онкологических заболеваний. Глюкозинолаты являются структурами-предшественниками до их гидролиза растительным ферментом мирозиназом, выделяющимся из растительной клетки в процессе жевания, способствуют апоптозу, распаду клеток, важной функции в профилактике и устранении новообразований [37, 44, 52]. При гидролизе глюкозинолаты образуют индолы, изотиоцианаты, индол-3-карбинол (I3C), дииндоллилметан (DIM) и другие связанные соединения. Каж-

дая молекула DIM сформирована комбинацией двух молекул I3C, формируется посредством ферментной реакции воздействия кислоты в пищеварительном тракте. Примерно до 10% I3C, в зависимости от вида нутриента, преобразуются в DIM и гораздо более активно изменяет соотношение 2-OHE1 и 16 $\alpha$ -OHE1 [15, 18, 30, 33, 34, 43].

Также следует отметить аскорбиноген, как биологически активное соединение семейства крестоцветных, распадающееся в организме на аскорбиновую кислоту и индол-3-карбинол. Аскорбиноген впервые выделили из садовой капусты в 1957 году, а в 1966 г. установили его структурную формулу. Из 100 г сырой капусты, в зависимости от сорта, можно получить от 9 до 101 мг аскорбиногена. Проведенные исследования дают основание полагать, что при комбинировании аскорбиногена с I3C их влияние взаимно усиливается. Оба эти соединения известны как «оксидазы смешанных функций», которые способствуют инактивации канцерогенных веществ. Также известно, что аскорбиноген выступает в качестве иммуномодулятора или геноусилителя иммунной системы. Аскорбиноген способен уменьшать риск возникновения опухоли молочной железы; может применяться при цервикальной дисплазии; препятствует всасыванию токсинов через стенки тонкого и толстого кишечника [1, 16, 31, 32, 47].

Многочисленные исследования в этой области объяснили уникальность действия овощей семейства крестоцветных наличием в их составе не только активных природных индольных веществ, а также веществ класса изотиоцианатов, наиболее активным из которых является сульфорафан, обладающий противораковым, антидиабетическим и антибактериальным эффектами. Предшественник сульфорафана глюкорафанин находится в овощах семейства капустных, таких, как брокколи, капуста, цветная капуста, кольраби, кресс-салат и др. Наиболее богаты глюкорафанином побеги брокколи и цветной капусты. Выявлено, что сульфорафан индуцирует апоптоз раковых клеток груди, яичников, поджелудочной железы, легких [29, 37, 39].

Как уже упоминалось, начиная с середины 80-х годов XX ст., появилось много статей о метаболитах стероидных гормонов, в частности, о метаболитах эстрогена, в которых обсуждался вопрос, почему некоторые из них увеличивают, в то время как другие уменьшают риск развития раковых заболеваний. Еще, в 70-х годах XX ст. профессор Генри Лемон, онколог из Университета штата Небраска, выдвинул теорию о том, что эстриол, в отличие от эстрадиола может обеспечить защиту от онкологических заболеваний. Это предположение было подтверждено рядом исследований. Так исследования в Азии выявили, что уровень эстриола выше в районах с низким уровнем онкологических заболеваний по сравнению с районами с высоким уровнем онкологических заболеваний. У гавайских женщин азиатского происхождения, придерживающихся «промежуточной диеты» (между азиатской и стандартной американской диетой (САД)), были выявлены несколько более низкие уровни эстриола и более высокий уровень онкологических заболеваний, чем у азиатских женщин. Женщины этого же происхождения, живущие в Северной Америке и придерживающиеся САД, имеют самые низкие уровни эстриола и наиболее высокий уровень заболеваний раком молочной железы. Доктор Лемон заметил, что после операций по удалению злокачественной опухоли молочной железы женщины с самым высоким содержанием эстриола живут дольше [1, 54, 66].

Позже, в последующие три десятилетия проводились активные исследования в области метаболитов эстрогенов, в частности метаболитов 2-OHE1 и 16 $\alpha$ -OHE1 (табл. 1) [49,50]. Доктор Х. Леон Брэдли из Университета Рокфелле-

Метаболиты эстрогенов и канцерогенез

| Год публикации | Результаты исследований (основной вывод)  |
|----------------|---|
| 1982           | Установлена взаимосвязь между 16 $\alpha$ -гидроксилированными метаболитами эстрогенов и РМЖ  |
| 1984           | Пациентки с РМЖ и раком эндометрия имеют повышенный уровень 16 $\alpha$ -гидроксилазной активности  |
| 1988           | 16 $\alpha$ -ОНЕ1 способен ковалентно и необратимо взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами  |
| 1992           | Установлены пролиферативный и генотоксический механизмы 16 $\alpha$ -ОНЕ1-индуцированного канцерогенеза (клеточные культуры РМЖ)  |
| 1994           | Агенты, повышающие уровень 2-ОНЕ1, подавляют канцерогенез   |
| 1995           | Соотношение 16 $\alpha$ -ОНЕ1/2-ОНЕ1 повышено на поздних стадиях РМЖ (эксперименты на животных и клинические исследования)  |
| 1995           | Пестициды (органохлорин) активируют цитохром P450, ответственный за синтез 16 $\alpha$ -ОНЕ1  |
| 1996           | Полиморфизм СУР1А1 является причиной пониженного соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 в афро-американской популяции женщин по сравнению с кавказской популяцией   |
| 1997           | 16 $\alpha$ -ОНЕ1 индуцирует канцерогенез в эпителиальных клетках молочной железы по пролиферативному и генотоксическому механизму (повреждение ДНК), подобно канцерогену 7,12-диметил-(ос)бензантрацену (ОМВА) |
| 1997           | Бифункциональность (усиление пролиферации и генотоксический эффект) канцерогенного действия 16 $\alpha$ -ОНЕ1   |
| 1997           | Установлена четкая обратная корреляция между соотношением 2/16 $\alpha$ -ОНЕ1 и РМЖ (клинические исследования)  |
| 1997           | Постменопаузальные женщины с РМЖ имеют 15% статистически значимое снижение величины 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 по сравнению с контрольной группой (клинические исследования)                                      |
| 1998           | Эстрадиол и 16 $\alpha$ -ОНЕ1 усиливают аномальную пролиферацию и малигнизацию кератиноцитов. Данный эффект блокируется индол-3-карбинолом  |
| 1998           | Увеличение соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 коррелирует с улучшением статуса больных возвратным респираторным папилломатозом  |
| 2000           | У пременопаузальных женщин высокий уровень 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 коррелирует с пониженным риском возникновения РМЖ (клинические исследования)  |
| 2001           | Соотношение 2/16 $\alpha$ -ОНЕ1 – предполагаемый биологический маркер риска опухолей головы и шеи   |

ра, являющийся ведущим специалистом в этой области, назвал метаболит 2-ОНЕ1 «безопасным» эстрогеном, а другие исследователи, например, доктор медицинских наук Джонатан Райт, назвали метаболит 16 $\alpha$ -ОНЕ1 – «опасным» эстрогеном. Форма метаболитов эстрогена 16 $\alpha$ -ОНЕ1, как уже упоминалось выше, была охарактеризована как «опасная», поскольку она имеет тенденцию повреждать ДНК и вызывать патологическую клеточную пролиферацию [20–22]. В экспериментах на животных показано, что этот метаболит эстрогена тесно связан с более высоким риском появления и развития злокачественных новообразований. Кроме того, при снижении концентрации 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и повышении концентрации 2-ОНЕ1 риск возникновения рака достоверно снижаются [25, 48].

Таким образом, в настоящее время считается доказанным, что для поддержания нормального гормонального баланса как у пре-, так и у постменопаузальных женщин необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 $\alpha$ -ОНЕ1 как минимум в два раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ и других гормонзависимых опухолей [12, 25, 40, 57].

Следовательно, соотношение 2-ОНЕ1 к 16 $\alpha$ -ОНЕ1 можно считать адекватным универсальным биомаркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогензависимых опухолевых и гиперпластических заболеваний. Исходя из концепции дисбаланса 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1, легко объяснить парадоксальный, на первый взгляд, феномен преимущественного возникновения эстрогензависимых опухолей у женщин постменопаузального возраста. Дело в том, что, во-первых, в этот период в женском организме на фоне снижения синтеза эс-

трогенов яичниками происходит усиление образования эстрогенов жировой тканью в ходе реакции ароматизации. Во-вторых, известно, что некоторые гормонзависимые органы способны самостоятельно синтезировать недостающие эстрогены (особенно при начавшемся опухолевом процессе). В частности, эстрогены обнаруживаются в опухолевой ткани при РМЖ, при этом их количество в 4–6 раз превышает концентрацию гормонов в сыворотке крови. Наконец, огромную важность имеет тот факт, что в постменопаузе, при общем дефиците эстрогенов, организм перестраивается на синтез метаболитов эстрадиола, обладающих более выраженной биологической активностью. Одним из таких метаболитов является 16 $\alpha$ -ОНЕ1, способный действовать в очень низких концентрациях [6, 8].

Становится все более очевидно, что повышенный синтез 16 $\alpha$ -ОНЕ1 – «агрессивной» производной эстрадиола – и возникающий вследствие этого дисбаланс женских половых гормонов являются пусковым механизмом развития пролиферативных (опухолевых) процессов в гормончувствительных органах и тканях репродуктивной системы.

Как уже упоминалось, к настоящему моменту известна довольно обширная группа природных соединений, блокирующих развитие патологических пролиферативных процессов в эпителиальных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Показано, что такие вещества, будучи нетоксичными, а, следовательно, безопасными для здоровых органов и тканей, обладают множественной противоопухолевой активностью, т.е. воздействуют одновременно на несколько ключевых звеньев канцерогенеза. При этом происходит модулирование (как правило, ингибирование) активности широкого спектра опосредующих эти патологические биологи-

ческие процессы молекулярных мишеней. Особенно успешным оказывается сочетанное использование некоторых из них, так как в этом случае отдельные составляющие их антипролиферативной (противоопухолевой) активности взаимодействуют и усиливают действие друг друга.

Два наиболее известных таких соединения – пищевой индол (индол-3-карбинол) и высокоактивный катехин зеленого чая (эпигаллокатехин-3-галлат). В экспериментальных исследованиях обнаружено, что эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) обладает антиоксидантной активностью, сопоставимой с  $\alpha$ -токоферолом, а также противовоспалительным, антипролиферативным, антиангиогенным, проапоптотическим действием [56, 68]. Так, ряд эпидемиологических исследований 80–90-х годов показал, что люди, ежедневно употребляющие несколько чашек зеленого чая, имеют более низкий риск развития различных заболеваний, в том числе и онкологических [6, 56]. Проанализировав особенности потребления зеленого чая у 3454 больных раком молочной железы и 3474 здоровых жительниц Китая, исследователи пришли к выводу, что регулярное употребление зеленого чая снижает риск возникновения рака молочной железы на 12% [67].

ИЗС и EGCG являются биологически активными веществами, уже завоевавшими заслуженную популярность у практикующих врачей и их пациентов в Европе и США [23, 36, 38]. Экспериментально и клинически обоснованная уникальность этих соединений обусловлена их способностью модулировать молекулярные механизмы, опосредующие патологическую пролиферацию, сниженный апоптоз, опухолевый неоангиогенез, провоспалительную и инвазивную активность трансформированных клеток. К настоящему моменту идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых ИЗС и EGCG и опосредующих все вышеперечисленные патогенетические звенья злокачественного роста [44, 45, 46].

Таким образом, одним из основных свойств ИЗС является способность изменять технологию метаболизма эстрогенов в пользу образования 2-ОНЕ1, обеспечивающего гибель опухолевых клеток, в результате чего снижается развитие эстрогензависимых опухолевых процессов в организме женщины. Индол-3-карбинол ингибирует синтез 16 $\alpha$ -ОНЕ1, который, прочно связываясь с эстрогензависимыми рецепторами, вызывает неуправляемые пролиферативные процессы, являясь канцерогеном по отношению к репродуктивным органам не только женщин, но и мужчин. При приеме ИЗС в течение одной недели наблюдалось снижение концентрации 16 $\alpha$ -ОНЕ1 в два раза [6]. В настоящее время соотношение уровня метаболитов 2-ОНЕ1 и 16 $\alpha$ -ОНЕ1 с полученным индексом менее 2 рассматривают как своеобразный биомаркер развития эстрогензависимых опухолей. Индекс более 2 рассматривается как оптимальный вариант для поддержания нормального баланса метаболитов эстрогенов. Среди положительных эффектов ИЗС следует также отметить сведения о его способности препятствовать патологическому росту клеток при цервикальной дисплазии, уменьшать рецидивы папилломатоза гортани и дыхательных путей, стимулировать апоптоз злокачественных клеток, активные антиоксидантные свойства [6, 53, 66].

Проведены многочисленные, в том числе рандомизированные, широкомасштабные клинические исследования по оценке влияния ИЗС на концентрацию 2-ОН- и 16 $\alpha$ -ОН-метаболитов эстрогена и установлению эффективных терапевтических доз для назначения индолов в качестве средств противоопухолевой терапии [52, 54]. Так, в ходе одного из таких исследований [64] на широкой выборке пациентов было показано, что после трехмесячного курса регулярного приема ИЗС в ежедневной дозе 300–400 мг у 85% женщин из

основной опытной группы статистически достоверно улучшалось соотношение гидроксиметаболитов эстрогена 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1, причем данный эффект сохранялся на протяжении нескольких месяцев после отмены препарата. При этом долговременный прием ИЗС не вызывал каких-либо отрицательных побочных эффектов.

Следует отметить, что кроме половых стероидов, для нормального функционирования эндо- и миометрия, а соответственно для формирования и развития доброкачественных гинекологических заболеваний (миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия) биологическую значимость имеют следующие ростовые факторы (и специфические к ним рецепторы): эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), макрофаг колониестимулирующий фактор (M-CSF), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и фактор роста фибробластов (FGF) [3, 4, 24, 28].

В многочисленных экспериментальных исследованиях доказано, что в трансформированных (опухолевых) клетках различного происхождения, в том числе в клетках репродуктивных органов и тканей, блокирование индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом пролиферативных сигнальных путей, стимулируемых ростовыми факторами, осуществляется одновременно на нескольких уровнях: уровне поверхностных рецепторов, уровне внутриклеточных сигнальных белков и протеинкиназ, передающих сигнал от поверхности к ядру, и уровне генной транскрипции, опосредуемой специфическими ядерными факторами, самым известным из которых является фактор транскрипции NF-kB [46, 51, 56, 59].

В отсутствие какого-либо препятствия, ростовые факторы активируют свои рецепторы, обладающие киназной активностью. Лиганд-индуцируемая димеризация рецепторов активирует каскад цитоплазматических киназ (MAPK, Akt), протоонкогенов (fos, gas), активаторов транскрипции (NF-kB), что приводит к синтезу лиганд-индуцируемых генов, среди которых – ростовые факторы и рецепторы к ним, цитоплазматические киназы, факторы для роста новых сосудов, белки теплового шока, другие необходимые для опухолевого метаболизма белки. ИЗС, проникая в клетку, блокирует множество сигнальных путей, препятствуя фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки. Кроме того, он ингибирует NF-kB, который является основным фактором активации транскрипции множества генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [19, 35, 42].

В 2004 г. были получены важные результаты, касающиеся участия Akt сигнального каскада в развитии лекарственной резистентности и влияния на этот процесс индол-3-карбинола. Авторам работы [52] удалось доказать способность ИЗС сенсibilизировать резистентные клетки рака предстательной железы и тем самым потенцировать действие противоопухолевых химиотерапевтических лекарственных средств.

Таким образом, можно предположить, что ИЗС регулирует баланс про- и антиапоптотических факторов как на уровне транскрипции генов, так и посредством блокады активности зрелых белков. Сведения о влиянии ИЗС на регуляцию активности ключевых внутриклеточных пролиферативных сигналов суммированы в табл. 2.

Резюмируя вышеизложенное можно отметить, что ИЗС обладает мощным антипролиферативным эффектом, позволяющим ингибировать воспаление, рост и пролиферацию опухолевых клеток, в том числе зараженных вирусом папилломатоза, а также рост новых сосудов. Кроме того, отмечен прямой апоптотический эффект ИЗС на опухолевые клетки: ИЗС усиливает экспрессию естественных опухолевых супрес-



Регуляция I3C транскрипции генов в опухолевой клетке

| Гены                             | Функция в опухолевой клетке  | Эффект I3C  |
|----------------------------------|--|---|
| CYP1A1                           | Гидроксилирование эстриола во 2 положении с образованием 2-ОНЕ1 производного, обладающего антипролиферативной активностью  | Усиление транскрипции через активацию Ah-рецептора        |
| BRCA1                            | Специфический опухолевый супрессор в клетках молочной железы. Осуществляет блокаду транскрипции генов, индуцируемых ERα  | Усиление транскрипции                                     |
| Bax                              | Цитоплазматический белок, маркер апоптоза. Транслокация в митохондрию сопровождается выходом цитохрома С последующим вовлечением каспаз 3 и 9 и развитием апоптоза   | Усиление транскрипции                                     |
| CDK6                             | Циклинзависимая киназа. Стимулирует рост опухолевых клеток, наиболее активна в G1-фазе клеточного цикла. Эстроген-независима   | Блокада активности  |
| Akt                              | Киназа – один из участников EGF-индуцируемого сигнального каскада. Стимулирует пролиферацию опухолевых клеток  | Блокада активности, вызванная нарушением фосфорилирования |
| p27, p21, p16                    | CDK-ингибиторы, опухолевые супрессоры  | Усиление транскрипции                                     |
| HSP27                            | Белок теплового шока, выполняющий функцию стабилизации структуры белков, участвующих в пролиферации клеток. Экспрессия многократно повышена. Ингибитор апоптоза. Ассоциирован с агрессивной формой рака молочной железы. Вовлечен в метастазирование | Блокада активности  |
| EGF, EGFR, TGFβ, FGF             | Ростовые факторы и их рецепторы. Стимулируют пролиферацию опухолей   | Ингибирование транскрипции                                |
| NF-κB и NF-κB-индуцибельные гены | Ядерный фактор активации транскрипции генов, индуцируемых ростовыми факторами. Вовлечен в пролиферацию и выживание опухолевых клеток   | Ингибирование транскрипции                                |

соров, p21 и p53, которые, в свою очередь, являются ингибиторами циклинзависимой киназы (CDK) – основного стимулятора опухолевого клеточного цикла [6, 55, 58, 60–63].

Под влиянием I3C в опухолевых клетках молочной железы происходит модуляция экспрессии генов, вовлеченных в апоптоз. Так, в исследовании [5] на клеточных моделях MCF10A, CA1α, являющихся нормальными и опухолевыми эпителиальными клетками молочной железы, было установлено, что I3C значительно блокирует экспрессию Bcl-2 в опухолевых CA1α-клетках, в то время как в здоровых MCF10A – нет. В обоих типах клеток регистрировалась транслокация Bax в митохондрию, однако потеря митохондриального потенциала, выход цитохрома С и индукция апоптоза наблюдались только в опухолевых клетках. Как видно из этих наблюдений, транслокации Bax в митохондрию недостаточно для индукции апоптоза; необходимы дополнительные механизмы, вовлекающие митохондриальную деполаризацию с последующей активацией проапоптотических каспаз. Все эти события в опухолевой клетке индуцирует I3C.

Отмечено также, что I3C способен блокировать активность киназы Akt, участника одного из сигнальных путей, которые ведут к антиапоптотическим событиям в нормальных и опухолевых клетках. В норме они активируются в ответ на стимулы от ростовых факторов, обладающих и митогенными активностями, приводят к росту клеток-мишеней, а в случае опухолевой трансформации – пролиферации клеток. В регуляции активностей факторов, вовлеченных в каскад индуцируемых митогенами реакций, Akt играет важную роль, осуществляя антиапоптотические функции за счет многих механизмов, в частности, ингибирует конформационные изменения белка Bax, тем самым предотвращая его транслокацию в митохондрию, что в свою очередь предотвращает потерю потенциала внутренней митохондриальной мембраны, активацию цитохрома С и развитие апоптоза.

Таким образом, уникальность действия I3C заключается в том, что он, с одной стороны, обладает антиэстрогенным эффектом, стимулируя образование антипролиферативного 2-гидроксистерона, а с другой – препятствует фосфорили-

рованию цитоплазматических белков – участников каскадной передачи, индуцируемой EGF.

Данное заключение нашло подтверждение в результатах проведенных многочисленных клинических исследований [6, 7, 9, 10, 13, 17], показавших эффективность I3C и его комбинации с EGCG в лечении миомы матки, эндометриоза, гиперплазии эндометрия и ДЗМЗ, особенно у пациенток, которые отказались от гормональной терапии или она была противопоказана.

Исследование Сидорова И.С. и соавторов (2011) по изучению влияния терапии комбинации препаратов I3C с EGCG, которое включало 202 пациентки с клиническим диагнозом сочетания миомы матки и аденомиоза показало, что спустя 2–3 мес приема большинство женщин (87%) отмечали улучшение самочувствия, уменьшение болевого синдрома в тазовой области, менструальной кровопотери, уменьшение выраженности симптомов масталгии. Мажущие выделения до и после менструации прекратились у 72%, а дисурия сохранилась лишь у 6,5% пациенток, диспареуния – у 2,2%. Эхографический мониторинг показал по окончании 6 мес терапии уменьшение объема миоматозных узлов на 5–10% [6].

Данные, полученные Доброхотовой Ю.Э. и соавторами (2008), в лечении простой гиперплазии эндометрия (ГПЭ) у женщин перименопаузального возраста, которые отказались от гормональной терапии, препаратами, содержащими I3C и EGCG, показали, что через 6 мес терапии у 97% пациенток была отмечена гистологически подтвержденная ремиссия. Персистенция ГПЭ на фоне комбинированного негормонального лечения наблюдалась у 13,4% пациенток [11].

Проведенное на базе ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий», исследование эффективности препарата I3C [9] у 93 пациенток с различными формами фиброзно-кистозной болезни и мастодинии показало, что в 98% клинических случаев уже на первой неделе приема препарата у пациенток снижалась интенсивность болевого синдрома в молочных железах. На рентгено- и сонограммах уменьшалась плотность ткани, исчезал отек, на 2–3 мм уменьшался размер кист при кистозной форме ФКБ. В исследовании Зулъкарнаева Э.Т. и соавторов «Индол-3-

карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы» были включены 114 пациенток с различными формами дисгормональной дисплазии и 9 – с фиброаденомой молочной железы, получавшие ИЗС в течение 3–6 мес. Длительность терапии зависела от достигнутого эффекта. Авторы отметили полную ликвидацию масталгии у 83% пациенток. Наилучшие результаты были достигнуты в группе больных с железистой формой ФКБ – 93%. Препарат оказался эффективным в отношении галактореи. Так, из 9 пациенток, до лечения отмечавших выделения из сосков, к концу курса у 100% отмечено отсутствие патологической секреции. В целом авторы сообщают об отсутствии субъективных жалоб к концу 3-месячного курса терапии ИЗС у 85% больных, а после 6-месячного использования в 90% клинических случаях. Объективный эффект зарегистрирован у 44% больных после 3-месячного курса и у 63% – после 6-месячного курса. По данным Ю.В. Бикеева, Н.Ф. Маковецкой (2009), при лечении 87 пациенток с диффузной формой мастопатии препаратом ИЗС общий положительный эффект отмечался у 83 (95,4%) больных. В 73 случаях уменьшилась боль и дискомфорт в молочных железах, а у 10 больных они исчезли полностью. При объективном исследовании (пальпация+ ультразвуковое компьютерно-томографическое обследование) положительная динамика была зарегистрирована в 70% клинических случаях [9].

Таким образом, все имеющиеся вышеперечисленные данные позволяют сформулировать концепцию профилактики и терапии сопровождения гиперпролиферативных заболеваний женских половых органов, основанную на рациональном питании с включением продуктов, содержащих глюкозинолаты и катехины, а также наработки дальнейшего клинического опыта применения препаратов ИЗС и EGCG для профилактики упомянутой патологии.

Совсем недавно в нашей стране зарегистрирован новый комплекс на основе индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата – **Эпигалин** (ВНИ – Biohealth int. GmbH, Германия). Высокое содержание индол-3-карбинола (200 мг) и эпигаллокатехин-3-галлата (45 мг) в каждой капсуле **Эпигалина** позволяет применять его по 1–2 капсулы в день в зависимости от лечебно-профилактических целей.

Учитывая все перечисленные возможности и клинический опыт применения ИЗС и EGCG, **Эпигалин** следует рассматривать как препарат, обладающий свойством регулировать метаболизм эстрогенов, блокируя синтез «агрессивных» его

форм; угнетать патологическую пролиферацию в гормонзависимых органах и тканях репродуктивной системы; индуцирует апоптоз; нейтрализовать действие ростовых факторов и угнетать процессы ангиогенеза. **Эпигалин** осуществляет поддержание общей стабильности генома, восстановление процессов ДНК-репарации, воздействуя не только на генетические, но и на эпигенетические aberrации трансформированных клеток-мишеней, обуславливающих процессы малигнизации на ранних этапах канцерогенеза. Поэтому он может рассматриваться в качестве профилактического средства наследственных и sporadических форм рака молочной железы, рака яичников, особенно в семьях, в родословных которых отмечена повышенная частота встречаемости онкопатологии, обусловленная генетической конституцией семьи. **Эпигалин** как надежная защита от роста гормонозависимых и гормоннезависимых опухолей репродуктивных органов может быть рекомендован при заболеваниях: эндометриоз; мастопатия; гиперплазия эндометрия; миома матки, а также быстрорастущие опухоли репродуктивных органов (особенно в возрасте 45–70 лет); рецидивирующие опухоли репродуктивных органов на фоне лечения аГНрГ, КОК; сочетанные опухоли репродуктивных органов, особенно в сочетании с общепринятыми факторами риска канцерогенеза в репродуктивных органах.

#### До питання про профілактику і терапію гормонзалежних гіперпроліферативних захворювань у жінок

**Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна**

У статті показана роль індол-3-карбінолу та епігаллокатехін-3-галлату у профілактиці та терапії гормонзалежних гіперпроліферативних захворювань у жінок.

**Ключові слова:** лейоміома матки, ендометріоз, захворювання молочної залози, індол-3-карбінол, епігаллокатехін-3-галлат.

#### The question of prevention and nonhormonal therapy of hormone-dependent hyperproliferative diseases in women

**T.F. Tatarchuk, L.V. Kalugina**

The article is shown the role of indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate in the prevention and treatment of hormone-dependent hyperproliferative diseases in women.

**Key words:** myoma uterus, endometriosis, breast diseases, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate.

#### Сведения об авторах

**Татарчук Татьяна Феофановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 279-21-56, (044) 272-10-72

**Калугина Людмила Вадимовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 279-21-56, (044) 272-10-72

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астахов В.М. Негормональная патогенетически обоснованная терапия миомы матки // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 112–117.
2. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубинина В.Г., Косей Н.В. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Репродуктивная эндокринология. № 1 (3) / февраль 2012. – С.5–12.
3. Коваленко Е.П. Гиперплазия эндометрия и воспаление: оценка лейкоцитарной инфильтрации и уровня провоспалительных цитокинов / Е.П. Коваленко, Т.Ф. Татарчук, А.В. Кубышкин, Т.Г. Филоненко / Здоровье женщины. – № 7 (63). – 2011. – С. 142–145.
4. Коробкова Е.А. Системные изменения и состояние эндометрия у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов в перименопаузе и в постменопаузе // Украинский медицинский альманах. – 2009, Том 12, № 6. – С. 232–234.
5. Кисилев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Мед-во, Димитрейд, 2005. – 348 с.
6. Кисилев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л. Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы: теория и практика – М.: НД «Медпрактика». – М., 2011. – 468 с.
7. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М., 2005. – 56 с.
8. Кузьмина И.Ю. Современные подходы к терапии гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде / И.Ю. Кузьмина // Таврический медицинско-биологический вестник. – 2012. – Том 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 179–182.
9. Кулагина Н.В. Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациентки с миомой матки // Опухоли женской репродуктивной системы, 2010. – № 1. – С. 40–43.
10. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Бреусов А.А. Эффективность биологически активной добавки эстрвел в комплексной терапии женщин, больных хроническим циститом, в период перименопаузы // Акушерство и гинекология, 2009. – № 3. – С. 69–71.
11. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения //

- Лечебное дело. – 2011. – № 3. – С. 4–10.
12. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 105–120.
13. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочных желез /Е.А. Сухарева, Л.А. Пономарева, С.В. Козлов, № 07/12.
14. Татарчук Т.Ф. Протизапальна терапія як складова комплексу лікування рецидивуючої гіперплазії ендометрія / Т.Ф. Татарчук, С.И. Переда / Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 75–76.
15. Alves S.E. Estrogens and Antiestrogens. – Springer. – 1999. – P. 407.
16. Barnes-Elleber S., Knudsen K.E., Puga A. (2004) TCDD blocks androgen-dependent cell proliferation of LNCaP cells through modulation of RBphosphorylation. *Mol. Pharmacol.*, 66 (3), 502–511.
17. Bendich A., Deckerbaum R.J. Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide For Health Professionals. – Humana press. – 2005. – P. 951.
18. Bovee T.F., Schoonen W.G., Hamers A.R. et al. (2008) Screening of synthetic and plant-derived compounds for (anti)estrogenic and (anti)androgenic activities. *Anal. Bioanal. Chem.*, 390, 1111–1119.
19. Bradfield C.A., Bjeldanes L.F. (1987) Structure–activity relationships of dietary indoles: a proposed mechanism of action as modifiers of xenobiotic metabolism. *J. Toxicol. Environ. Health*, 21, 311–323.
20. Bradlow H.L., Michnovicz J., Halper M. et al. (1994) Long-term responses of women to indole-3-carbinol or a high fiber diet. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 3, 591–595.
21. Bradlow H.L., Telang N.T., Sepkovic D.W. et al. // *J Endocrinol.* 1996; 150: 259–265.
22. Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N.T., Osborne M.P. (1999) Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. *Ann. NY Acad. Sci.*, 889, 204–213.
23. Bruner-Tran K.L., Yeaman G.R., Crispens M.A. (2008) Dioxin may promote inflammation-related development of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 89 (5 Suppl.), 1287–1298.
24. Burchiel S.W., Luster M.I. (2001) Signaling by environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in human lymphocytes. *Clin. Immunol.*, 98, 2–10.
25. Carson Earl C. *Oncogene Proteins: New Research.* – 2008. – P. 333.
26. Campbell–Thompson M., Lynch I.J., Bhardwaj B. (2001) Expression of estrogen receptor (ER) subtypes and ERO isoforms in colon cancer. *Cancer Res.*, 61, 632–640.
27. Chang B.L., Zheng S.L., Isaacs S.D. et al. (2003) Polymorphisms in the CYP1A1 gene are associated with prostate cancer risk. *Int. J. Cancer*, 106, 375–378.
28. Chang X., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. (2006) Inhibition of growth factor–induced Ras signaling in vascular endothelial cells and angiogenesis by 3,3'-diindolylmethane. *Carcinogenesis*, 27, 541–550.
29. Chang X., Tou J.C., Hong C. et al. (2005) 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis*, 26, 771–778.
30. Chang Y.C., Riby J., Chang G.H. et al. (1999) Cytostatic and antiestrogenic effects of 2-(indol-3-ylmethyl)3,3'-diindolylmethane, a major in vivo product of dietary indole-3-carbinol. *Biochem. Pharmacol.*, 58, 825–834.
31. Chatterji I.L., Riby J.E., Taniguchi T. et al. (2004) Indole-3-carbinol stimulates transcription of the interferon  $\gamma$  receptor 1 gene and augments interferon responsiveness in human breast cancer cells. *Carcinogenesis*, 25, 1119–1128.
32. Chen D., Carter T.H., Auborn K.J. (2004) Apoptosis in cervical cancer cells: implications for adjunct anti-estrogen therapy for cervical cancer. *Anticancer Res.*, 24, 2649–2656.
33. Chen D.Z., Qi M., Auborn K.J., Carter T.H. (2001) Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. *J. Nutr.*, 131, 3294–3302.
34. Chen I., McDougal A., Wang F., Safe S. (1998) Aryl hydrocarbon receptor–mediated antiestrogenic and antitumor activity of diindolylmethane. *Carcinogenesis*, 19, 1631–1639.
35. Chinni S.R., Sarkar F.H. (2002) Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. *Clin. Cancer Res.*, 8, 1228–1236.
36. Chung J.Y., Park J.O., Phyu H. et al. (2001) Mechanisms of inhibition of the Ras-MAP kinase signaling pathway in 30.7b Ras 12 cells by tea polyphenols (–)epigallocatechin-3-gallate and theaflavin-3,3-digallate. *FASEB J*, 15, 2022–2024.
37. Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates and Indoles. – IARS Press. – 2004. – P. 262.
38. Fukuda I., Sakane I., Iyabushita Y. et al. (2004) Pigments in green tea leaves (*Camelia sinensis*) suppress transformation of the aryl hydrocarbon receptor induced by dioxin. *J. Agric. Food Chem.*, 52(9), 2499–2506.
39. Garikapaty V.P.S., Ashok B.T., Chen Y.G. et al. (2005) Anti-carcinogenic and anti-metastatic properties of indole-3-carbinol in prostate cancer. *Oncol. Rep.*, 13, 89–93.
40. Garikapaty V.P., Ashok B.T., Tadi K. et al. (2006) 3,3'-Diindolylmethane downregulates prosurvival pathway in hormone independent prostate cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 340, 718–725.
41. Gibbons A. (1993) Dioxin tied to endometriosis. *Science*, 262, 1373.
42. Gong Y., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. (2006) 3,3'-Diindolylmethane is a novel topoisomerase II $\alpha$  catalytic inhibitor that induces S-phase retardation and mitotic delay in human hepatoma HepG2 cells. *Mol. Pharmacol.*, 69, 1320–1327.
43. Gong Y., Sohn H., Xue L. et al. (2006) 3,3'-Diindolylmethane is a novel mitochondrial H<sup>+</sup>-ATP synthase inhibitor that can induce p21Cip1/Waf1 expression by induction of oxidative stress in human breast cancer cells. *Cancer Res.*, 66, 4880–4887.
44. Gribble G.W. Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles. – 2010. – P. 448.
45. Gupta S., Hastak K., Afaq F. et al. (2004) Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis. *Oncogene*, 23, 2507–2522.
46. Gupta S., Huh S.W., Bae S.M., Kim Y.W. et al. (2004) Anticancer effects of (–)-epigallocatechin-3-gallate on ovarian carcinoma cell line. *Gynecol. Oncol.*, 94(3), 760–768.
47. Hall J.M., Barhoover M.A., Kazmin D. et al. (2010) Activation of the aryl-hydrocarbon receptor inhibits invasive and metastatic features of human breast cancer cells and promotes breast cancer cell differentiation. *Mol. Endocrinol.*, 24, 359–369.
48. Harris H.A., Katzenellenbogen J.A., Katzenellenbogen B.S. (2002) Characterization of the biological roles of the estrogen receptors, ER $\alpha$  and ER $\beta$  in estrogen target tissues in vivo through the use of an ER $\alpha$ -selective ligand. *Endocrinol.*, 143, 4172–4177.
49. Hauben E., Gregori S., Draghici E. et al. (2008) Activation of the aryl hydrocarbon receptor promotes allograft-specific tolerance through direct and dendritic cell-mediated effects on regulatory T cells. *Blood*, 112, 1214–1222.
50. Hestermann E.V., Brown M. (2003) Agonist and chemopreventative ligands induce differential transcriptional cofactor recruitment by aryl hydrocarbon receptor. *Mol. Cell. Biol.*, 23 (21), 7920–7925.
51. Hong C., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. (2002) Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochem. Pharmacol.*, 63, 1085–1097.
52. Higdon J. An Evidence Based Approach to Dietary Phytochemicals. – 2007. – P. 238.
53. Higdon J., Victoria J. Drake Evidence-Based Approach to Phytochemicals and Other Dietary Factors. – Them Publish. – 2013. – P. 311.
54. Marian M., Roberts S. *Clinical Nutrition for Oncology Patients.* – 2010. – P. 463.
55. Marconett C.N., Sundar S.N., Poindexter K.M. et al. (2010) Indole-3-carbinol triggers AhR-dependent ER $\alpha$  protein degradation in breast cancer cells disrupting an ER $\alpha$ -GATA3 transcriptional cross-regulatory loop. *Mol. Biol. Cell*, 21 (7), 1166–1177.
56. Masuda M., Suzuki M., Lim J.T.E., Weinstein I.E. (2003) Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human head and neck and breast carcinoma cells. *Clin. Cancer Res.*, 9, 3486–3491.
57. Matthews J., Gustafsson J.A. (2006) Estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways. *Nuclear Receptor Signaling*, 4, 1–4.
58. McGuire K.P., Ngoubilly N., Neavyn M., Lanza-Jacoby S. (2006) 3,3'-diindolylmethane and paclitaxel act synergistically to promote apoptosis in HER2/Neu human breast cancer cells. *J. Surg. Res.*, 132, 208–213.
59. Medjakovic S., Jungbauer A. (2008) Red clover isoflavones biochanin A and formononetin are potent ligands of the human aryl hydrocarbon receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 108, 171–177.
60. Michnovicz J.J., Bradlow H.L. (1990) Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 947–949.
61. Moiseeva E.P., Almeida G.M., Jones G.D., Manson M.M. (2007) Extended treatment with physiologic concentrations of dietary phytochemicals results in altered gene expression, reduced growth, and apoptosis of cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 6, 3071–3079.
62. Mulvey L., Chandrasekaran A., Liu K. et al. (2007) Interplay of genes regulated by estrogen and diindolylmethane in breast cancer cell lines. *Mol. Med.*, 13, 69–78.
63. Nguyen L.P., Bradfield C.A. (2008) The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. *Chem. Res. Toxicol.*, 21(1), 102–116;
64. Ronco Alvaro Luis *Nutritional Epidemiology of Breast Cancer.* – 2011. – P. 243.
65. Sarris J., Wardle J. *Clinical Naturopathy: An evidence-based guide to practice.* – 2010. – P. 850.
66. Sarkar Fazlul H. *Nutraceuticals and Cancer.* – 2011. – P. 391.
67. Shrubsole M., Wei L., Zhi C. et al. Drinking green tea modestly reduces breast cancer risk // *J.Nutr.* – 2009. – Vol. 139. – P. 310–316.
68. Thangapazham R.L., Singh A.K., Sharma A. et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo // *Cancer Lett.* – 2007. – Vol. 8. – P. 832–841.

Статья поступила в редакцию 03.09.2013



# Клинический опыт применения баллонной тампонады матки при гипотонических маточных кровотечениях во время кесарева сечения

*В.П. Лакатош, Ю.А. Никитина, Е.И. Горобец, И.В. Ус, В.Р. Василюшина*  
Перинатальный центр г. Киева

Проведен анализ 16 историй родов (2010–2012 гг.), осложненных гипотоническим маточным кровотечением во время кесарева сечения в Перинатальном центре г. Киева. Изучена зависимость и эффективность внутриматочной баллонной тампонады (ВМБТ) на фоне поэтапной терапии остановки кровотечения от объема кровопотери и имевших место факторов риска. Показана эффективность и целесообразность использования метода ВМБТ при кровопотере от 600 до 1000 мл, кроме случаев вставания плаценты в толщу мышцы матки или в область старого послеоперационного рубца.

Проведенный анализ историй родов показал, что ВМБТ снижает риск массивной акушерской кровопотери, позволяет улучшить результаты лечения женщин с гипотоническим кровотечением во время кесарева сечения при объеме кровотечения до 1000 мл. При этом отмечено отсутствие эффекта применения ВМБТ при наличии вставания плаценты в область рубца матки в двух случаях, завершившихся хирургическим гемостазом (экстирпация матки без придатков).

В группе женщин с кровопотерей 1000–1300 мл отмечена низкая эффективность метода ВМБТ, увеличение объема кровопотери, развитие ДВС-синдрома и необходимость хирургического гемостаза.

**Ключевые слова:** внутриматочная баллонная тампонада, кесарево сечение, группы риска.

Гипотонические маточные кровотечения занимают одно из ведущих мест среди акушерских осложнений, определяющих материнскую заболеваемость и смертность. Частота родов, осложненных маточными кровотечениями, в Украине составляет от 8% до 11% и не имеет тенденции к снижению [2, 4]. Кесарево сечение часто сопровождается острой кровопотерей, пока разрез на матке не ушит и миометрий не обрел способность сократиться. Низкая плацентация, разрез, проходящий рядом или непосредственно через плацентарную площадку, – источник кровотечения, негативно влияют на механизмы внутриматочного гемостаза. Кровотечение из нижнего сегмента может продолжаться даже при адекватно сократившейся матке. Кроме того, и при нормально расположенной плаценте послеродовое кровотечение при кесаревом сечении встречается во много раз чаще, чем после вагинальных родов. Используемые при этом методы остановки кровотечения (утеротоническая терапия, баллонная тампонада матки, шов по Би Линчу, эмболизация маточных артерий, перевязка маточных и яичниковых сосудов, экстирпация матки, перевязка внутренних подвздошных артерий) не всегда являются эффективными и своевременными, а их осложнения могут быть фатальными [1, 5].

Метод баллонной тампонады матки не является новым и известен с 1855 года (Scanzoni) [3].

**Цель исследования:** учитывая отсутствие однозначного мнения исследователей по поводу эффективности баллонной тампонады матки и наличие публикаций, свидетельствующих как о ее высокой, так и низкой эффективности, нами поставлена задача уточнить показания к данному методу (профилактическому, лечебному) и оценить его эффективность.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 16 историй родов (2010–2012 гг.) с гипотоническим кровотечением во время кесарева сечения. Учитывали следующие основные факторы риска гипотензии матки во время кесарева сечения:

- многоплодная беременность;
- крупный плод;
- многоводие;
- аномалии прикрепления плаценты в толщу мышцы матки, в рубец;
- пороки развития матки;
- лейомиома матки;
- рубцы после оперативных вмешательств;
- слабость родовой деятельности;
- тяжелая преэклампсия.

Обследованы 4 группы женщин по 4 человека в каждой. Группы оказались сопоставимы по факторам риска гипотонического кровотечения, паритету родов, лабораторным показателям анализа крови, массе тела и возрасту. В первую группу вошли женщины с кровопотерей до 1000 мл во время кесарева сечения без использования гемостатического баллона, вторую группу составили женщины также с кровопотерей до 1000 мл и использованием баллонной тампонады матки. В третью группу вошли пациентки с кровопотерей 1000–1300 мл при остановке кровотечения, у которых не использовали внутриматочный гемостатический баллон, четвертую группу составили женщины с кровопотерей 1000–1300 мл и с использованием ВМБТ.

Основными показаниями для проведения кесарева сечения были: преэклампсия средней и тяжелой степени после неэффективной медикаментозной терапии, предлежание плаценты, расположение плаценты в области рубца, многоплодная беременность при неправильном положении первого плода.

Метод баллонной тампонады матки осуществляли с использованием послеродового баллона Bakri (производство Ирландии) в соответствии с аннотацией. Баллон Bakri имеет двухканальный зонд – один используют для

заполнения баллона, другой – для оттока крови из полости матки. Через рану на матке после кесарева сечения баллон вводили в полость матки, систему заполняли 0,9% раствором натрия хлорида в объеме 200–400 мл. При отсутствии кровотечения баллон оставляли в полости матки. Эффективность метода оценивали по тонуусу матки и количеству отделяемой крови из зонда баллона. Правильность установления баллона и эффективность его использования контролировали ультразвуковым исследованием. Среднее время с момента введения баллона до начала сократительной активности матки составило от 5 до 15 мин до полной остановки кровотечения при сохраняющемся тонуусе матки. Среднее время нахождения баллона в полости матки составило 2,5–3 ч.

Во всех случаях перед использованием ВМБТ проводили утеротоническую терапию с использованием окситоцина, метилэргобревина и карбетоцина согласно локальному протоколу Перинатального центра по оказанию помощи при акушерских кровотечениях. На всех этапах остановки кровотечения одновременно проводили и инфузионную терапию с использованием кристаллоидов, коллоидов и препаратов крови в соотношении и количестве зависимо от объема кровопотери.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во второй группе (женщины с кровопотерей до 1000 мл и применением ВМБТ) в трех из четырех случаев отмечено эффективное применение ВМБТ. В данных случаях удалось избежать хирургического этапа гемостаза, что подчеркивает своевременность применения ВМБТ в данной группе. При этом средний объем кровопотери во второй группе составил  $808,2 \pm 25$  по сравнению  $950,5 \pm 23$  мл у пациенток первой группы. В одном случае во второй группе исследуемый метод показал отсутствие эффекта – при наличии вращающейся плаценты в область рубца матки, что потребовало хирургического гемостаза (экстирпация матки без придатков).

В четвертой группе (женщины с кровопотерей 1000–1300 мл и использованием ВМБТ) во всех четырех случаях метод ВМБТ был неэффективен, что требовало проведения хирургического гемостаза: в одном случае – перевязка внутренних подвздошных артерий, в трех других случаях – учитывая продолжающееся кровотечение – экстирпация матки без придатков. В группе женщин с кровопотерей 1000–1300 мл отмечена низкая эффективность метода ВМБТ, что повлекло за собой увеличение объема кровопотери по сравнению с третьей группой ( $1280 \pm 33$  и  $1100 \pm 31$  мл соответственно), развитие ДВС-синдрома и необходимость хирургического гемостаза. Следует отметить, что в одном из случаев в четвертой группе отмечено вращение плаценты в область рубца на матке. При этом у пациенток третьей группы во всех четырех случаях удалось сохранить орган и кровотечение было остановлено после перевязки маточных, яичниковых сосудов.

### Выводы

1. Использование ВМБТ у женщин с гипотоническим кровотечением во время кесарева сечения при объеме кровопотери до 1000 мл (кроме случаев вращающейся плаценты в толщу мышечной матки и старого послеоперационного рубца) приводит к значительному улучшению результатов лечения, позволяет сохранить орган.

2. Учитывая простоту применения ВМБТ, ее безопасность и эффективность при использовании как профи-

лактического метода массивных маточных кровотечений, медицинскому персоналу, оказывающему неотложную помощь при гипотоническом маточном кровотечении во время кесарева сечения, необходимо как можно раньше решать вопрос об использовании ВМБТ, не применяя его при массивной кровопотере.

3. При использовании ВМБТ обязателен индивидуальный подход в каждом конкретном случае с учетом факторов риска развития акушерского кровотечения, основанных на анамнезе жизни, акушерском анамнезе и истории настоящей беременности.

### Клінічний досвід застосування балонної тампонади матки при гіпотонічних маткових кровотечах в період кесарева розтину В.П. Лакатош, Ю.А. Нікітін, Є.І. Горобець, І.В. Ус, В.Р. Васи́лішина

Проведений аналіз 16 історій пологів (2010–2012 років), ускладнених гіпотонічною матковою кровотечею під час кесарева розтину в Перинатальному центр м. Києва.

Вивчена залежність та ефективність внутрішньоматкової балонної тампонади (ВМБТ) на фоні поетапної терапії зупинки кровотечі від обсягу крововтрати та факторів ризику, що мали місце. Показана ефективність та доцільність використання методу ВМБТ при крововтраті від 600 до 1000 мл, крім випадків вrostання плаценти у товщу м'язів матки або в область старого післяопераційного рубця.

Проведений аналіз історій пологів виявив, що ВМБТ знижує ризик масивної акушерської крововтрати, дозволяє покращити результати лікування жінок із гіпотонічною кровотечею під час кесарева розтину при об'ємі крововтрати до 1000 мл. При цьому відзначено відсутність ефекту використання ВМБТ за наявності вrostання плаценти в область рубця на матці у двох випадках, що завершилися хірургічним гемостазом (екстирпація матки без придатків).

У групі жінок із крововтратою 1000–1300 мл відзначена низька ефективність методу ВМБТ, збільшення об'єму крововтрати, розвиток ДВЗ-синдрому і необхідність хірургічного гемостазу.

**Ключові слова:** внутрішньоматкова балонна тампонада, кесарів розтин, група ризику.

### Clinical experience with the uterine balloon tamponade in hypotonic uterine bleeding during cesarean section

V.P. Lakatos, Y.A. Nikitin, E.I. Gorobec, I.V. Us, V.R. Vasilishina

The analysis of 16 stories of childbirth (2010–2012) complicated by hypotonic uterine bleeding during Cesarean section in the Perinatal center of Kiev is carried out.

Dependence and efficiency intrauterine tamponade-balloon (ITB) against stage-by-stage therapy of a stop of bleeding from the volume of blood loss and taking place risk factors is studied. Efficiency and expediency of use of the ITB method is shown at blood loss from 600 to 1000, except cases of growing of a placenta in thickness of a muscle of a uterus or in area of an old postoperative hem.

The carried-out analysis of stories of childbirth showed that ITB reduces risk of massive obstetric blood loss, allows to improve results of treatment of women with hypotonic bleeding during Cesarean section at bleedings to 1000 ml. Absence of effect of ITB in the presence of growing of a placenta into area of a hem of a uterus in two cases which have come to the end with a surgical hemostasis (A uterus ekstirpation without appendages) is thus noted.

In group of women with blood loss 1000–1300 low efficiency of the ITB method, increase in volume of blood loss, development of the DVS-syndrome and need of a surgical hemostasis is noted.

**Key words:** intrauterine tamponade-balloon, Cesarean section, groups of risk.

## Сведения об авторах

**Лакатош Владимир Павлович** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-24  
**Никитина Юлия Александровна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9  
**Горобец Евгений Иванович** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9  
**Ус Ирина Владимировна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9  
**Василишина Виктория Романовна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоцерковцева Л.Д., Иванников С.Е., Киличева И.И., Мусиук Л.М. Управляемая баллонная тампонада матки при послеродовых кровотечениях // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 5.
2. Камінський В.В., Голяновський О.В. Масивні акушерські кровотечі. – К.: Тріумф, 2010. – 232 с.
3. Кукарская И.И. Управляемая баллонная тампонада матки при операции кесарева сечения как метод профилактики острой массивной кровопотери // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7.
4. Морозова Н.А. Кровотечения во второй половине беременности. // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 11.
5. Радзинский В.Е., Жуковский Я.Г., Оленева М.А., Златовратская Т.В., Галина Т.В. Современные технологии в лечении гипотонических маточных кровотечений. // Здравоохранение, медицинские технологии. – 2007. – № 3.

Статья поступила в редакцию 19.07.2013

## 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 или украинском 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. **УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.**
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
  - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
  - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
  - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
  - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

### Статьи просим присылать по адресу:

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6,  
Редакция журнала «Здоровье женщины»; e-mail: office@zdr.kiev.ua.  
Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.





новий КОК з активною формою фолієвої кислоти, з трьома додатковими показаннями:

- Лікування вугрів звичайних (крім тяжкої форми)
- Лікування симптомів передменструального дисфоричного розладу (ПМДР)
- **NEW** Забезпечення фолатного статусу у жінок

**ПЛЮС**  
+ 451 мкг левомефолату кальцію  
**ЩОДНЯ**

## Пероральна контрацепція з турботою про жінку та майбутню дитину

### ДЖАЗ ПЛЮС.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 28 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Байер».

**Склад:** 1 таблетка рожевого кольору містить етинілестрадіолу 0,02 мг (у вигляді клатрату з бетадексом) та дроспіренону 3 мг, левомефолату кальцію 0,451 мг. 1 таблетка світло-оранжевого кольору містить левомефолату кальцію 0,451 мг.

**Показання для застосування:** Пероральна контрацепція з антимінералокортикоїдними та антиандрогенними ефектами, особливо для жінок з гормонозалежною затримкою рідини та пов'язаними з нею симптомами.

Лікування вугрів звичайних (крім тяжкої форми) у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання вагітності. Лікування симптомів передменструального дисфоричного розладу (ПМДР) у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання вагітності. Забезпечення фолатного статусу у жінок, які обрали пероральну контрацепцію.

**Протипоказання:** Венозні або артеріальні тромботичні/тромбоемболічні прояви (наприклад тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) або цереброваскулярні порушення нині або в анамнезі. Наявність нині або в анамнезі продромальних симп-

томів тромбозу (наприклад транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія). Наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного або артеріального тромбозу. Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі. Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжке захворювання печінки, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми. Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність. Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних). Відомі або підозрювані гормонозалежні злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Ві-

дома чи підозрювана вагітність. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

**Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому.** Часті (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): Зміни настрою, депресія/пригнічений настрій, мігрень, нудота, болічність молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі, кров'янисті виділення зі статевих органів.

**Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

Дата останнього перегляду інструкції – 28.04.2012.

**Категорія відпуску:** За рецептом.

# Тазовая боль Эндометриоз Выход есть

- **Эффективное уменьшение боли при эндометриозе<sup>1-3</sup>**
- **Достоверное уменьшение количества и размеров очагов эндометриоза<sup>1</sup>**
- **Хорошая переносимость, позволяющая длительное применение<sup>3</sup>**

**Склад:** 1 таблетка містить дієгоєсту 2 мг. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі; артеріальні або кардіоваскулярні захворювання нині або їх наявність в анамнезі (інфаркт міокарда, церебро-васкулярний розлад, ішемічна хвороба серця); цукровий діабет з ураженням судин; тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень; пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні); відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів; вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології; підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого із компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Приймають по 1 таблетці щодня приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини, не роблячи перерви у застосуванні препарату. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. **Побічні реакції.** *Часті (від  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ):* Підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття черевної порожнини, блюван-

ня, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи жару, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астения, подразливість. *Нечасті (від  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ):* анемія, зниження маси тіла, підвищений апетит, запорок, депресія, лабільність настрою, порушення вегетативної регуляції, розсіяна увага, сухість очей, дзвін у вухах, неспецифічні циркуляторні розлади, посилене серцебиття, гіпотензія, диспное, діарея, запор, дискомфорт у черевній порожнині, запалення шлунково-кишкового тракту, гінгівіт, сухість шкіри, гіпергідроз, свербіж, гірсутизм, оніхоклазія, лупа, дерматит, зміни у рості волосся, реакції фоточутливості, зміни пігментації, біль у кістках, м'язові судоми, біль у кінцівках, відчуття тяжкості у кінцівках, інфекція сечовивідних шляхів, вагінальний кандидоз, сухість вульви та піхви, виділення зі статевих органів, біль у ділянці малого тазу, атрофічний вульвовагініт, збільшення молочних залоз, кістозно-фіброзні захворювання молочних залоз, ущільнення молочних залоз, набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду інструкції:** 06.01.2011.

Детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

1. Köhler G. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2010; 108; pp. 21–25.

2. T. Strowitzki et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Human Reproduction 2010; Vol.25, No.3 pp. 633-641.

3. McCormack PL. Dienogest. A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. Drugs 2010; 70 (16): 2073-2088.



**ТОВ «Байер»:**  
04071 м. Київ, вул. Верхній Вал, 4Б  
тел: (044) 220-33-00, факс: (044) 220-33-01.  
[www.bayer.ua](http://www.bayer.ua)



## Попереднє повідомлення

# Оптимізація профілактики виникнення та прогресування гестозу

**І.Б. Венцківська, В.В. Біла, Ю.О. Яроцька**

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

Стаття присвячена питанню клінічного застосування Arginine hydrochloride з метою попередження виникнення гестозу та розвитку його важких форм у вагітних високого ризику.

**Ключові слова:** вагітність, гестоз, дисфункція ендотелію, донатори азоту.

Прееклампсія – це мультисистемне захворювання, розвиток якого починається після 20 тиж гестації, і може проявляти себе до 4–6 тиж після пологів. Етіологія гестозу до сьогодні все ще є дискусійним питанням. Клінічними проявами є гіпертензія і протеїнурія, з чи без патологічних набряків, а також виражені порушення в системі мікроциркуляції.

Прееклампсія ускладнює 2–8% від загальної кількості вагітностей у світовому масштабі, і є однією з основних причин материнської і перинатальної смертності, а також передчасних пологів. Еклампсія зустрічається не так часто: 1 випадок на 1000–1700 вагітностей у країнах, що розвиваються, та 1 випадок на 2000 вагітностей в Європі та інших розвинутих країнах світу [1]. Існують також географічні відмінності у рівні частоти виникнення прееклампсії: найвищий рівень розвитку прееклампсії складає 7,1% від загальної кількості пологів у Зімбабве, у той самий час у Колумбії він складає 0,81%. Частота мертворожень і неонатальної смертності у матерів, вагітність яких ускладнилася розвитком важкої прееклампсії, складає від 22,2 до 34,1 на 1000 вагітностей. Восьме Конфіденційне Розслідування причин смертності матері та дитини, проведене ВООЗ, виявило, що прееклампсія та еклампсія є другою провідною причиною материнської смертності у світі, досягаючи показника 0,83 [2].

Висока частота прееклампсії та її ускладнень вимагає постійного активного пошуку шляхів удосконалення щодо її профілактики та ефективного лікування.

За останні два десятиліття у численних клінічних звітах та рандомізованих дослідженнях описано застосування різних методик для запобігання прееклампсії або зниження частоти і тяжкості перебігу. Ці методи були спробами впливу на біохімічні порушення, патофізіологічні механізми виникнення гестозу або порушення харчування. Є, принаймні, 15 рандомізованих досліджень з оцінювання застосування різних гіпотензивних препаратів для профілактики прееклампсії, проте ефективність застосування цих препаратів була невисокою. Результати цих досліджень не виявляють значних успіхів. Більшість рандомізованих досліджень щодо профілактики прееклампсії проведені зі застосуванням низьких доз аспірину. Результати одного з центрів випробувань США засвідчили зниження випадків прееклампсії на 70% у випадку застосування низьких доз аспірину. Тим не менш, результати останніх великих багаточентрових

досліджень, які включали понад 27 000 жінок, не підтвердили такої високої частоти позитивних результатів [3]. На сучасному етапі одним із патогенетичних механізмів розвитку та прогресування тяжкості прееклампсії вважають вазоспазм внаслідок дисфункції ендотелію за умов зниження секреції ендотеліальних релаксаційного фактора (за суттю це оксид азоту – NO). NO є основним вазодилатором, який запобігає тонічному скороченню судин нейронального, ендокринного або локального походження.

Оксид азоту є старою молекулою, яка присутня в природі вже близько ста мільйонів років і відмінно збереглася за весь період еволюції біологічних видів. Це дуже лабільна молекула, час напіврозпаду якої складає всього кілька секунд. NO є есенціальним агентом для зв'язку між різними типами клітин, складовими серцево-судинної системи, регулятором ниркового і кардіоваскулярного гомеостазу. Оксид азоту запобігає адгезії та агрегації тромбоцитів, адгезії моноцитів, впливає на структуру судини, що захищає судинну стінку і запобігає ремоделюванню судин при різних патологічних станах [4].

**Мета дослідження:** пошук оптимізації профілактики розвитку прееклампсії шляхом застосування Arginine hydrochloride.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для участі в дослідженні відібрано 20 вагітних з високим ризиком розвитку прееклампсії, які розподілені на 2 групи, по 10 осіб кожна. Пацієнтки 1-ї групи (контрольної) отримували профілактику прееклампсії за загальноприйнятою методикою: ацетилсаліцилова кислота per os 75 мг [5]. Пацієнткам 2-ї групи (основної), починаючи з 19 тиж гестації, додатково призначали Arginine hydrochloride 4,2% – 100 мл внутрішньовенно протягом 10 діб (добова доза 4,2 г), з подальшим переходом на пероральне вживання по 5 мл три рази на добу (добова доза 3 г). Проводили 2 курси профілактичного лікування з інтервалом 5 тиж. Усім пацієнткам виконували обстеження: об'єктивний огляд, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, добова протеїнурія, добовий діурез, біохімічний аналіз крові, коагулограма, КТГ плода, біофізичний профіль плода (після 30 тиж гестації).

У клінічне дослідження включено вагітних віком від 29 до 40 років. Середній вік жінок основної групи склав 32 роки, контрольної – 33 роки. У 7 жінок основної групи (70%) вагітність була одноплідною, а у 3 випадках (30%) – вагітність двійнею. У групі контролю 9 жінок (90%) мали одноплідну вагітність та 1 (10%) – двійню. Щодо паритету, показники розподілилися таким чином: основна група – 8 першонароджуючі (80%) та 2 повторнонароджуючі (20%) (попередні 2 пологів), причому у повторнонароджуючих основної групи за попередньої вагітності розвинулася прееклампсія середнього ступеня важкості. Конт-



Таблиця 1

Показники лабораторних методів досліджень вагітних після проведеного курсу профілактики гестозу за загальноприйнятною та запропонованою методиками

| Показники           | Основна група (n=10)      | Контрольна група (n=10)    |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| Тромбоцити*         | 210x10 <sup>9</sup> ±12,1 | 93,3x10 <sup>9</sup> ±11,2 |
| Гематокрит          | 0,35±0,11                 | 0,44±0,15                  |
| Тромбоцит           | 0,3±0,10                  | 0,1±0,05                   |
| Креатинін           | 0,82±0,20 мкмоль/л        | 1,05±0,15 мкмоль/л         |
| Сечовина            | 5,3±0,40 ммоль/л          | 8,6±0,71 ммоль/л           |
| АЛТ*                | 28,6±1,8 Од/л             | 50,2±2,2 Од/л              |
| АСТ*                | 35,7±1,7 Од/л             | 45,9±2,4 Од/л              |
| Білірубін загальний | 15,68±0,8 мкмоль/л        | 16,9±1,2 мкмоль/л          |
| Білірубін прями*    | 2,92±0,10 мкмоль/л        | 4,1±0,89 мкмоль/л          |
| Білірубін непрямий  | 11,76±0,9 мкмоль/л        | 12,8±0,76 мкмоль/л         |
| Загальний білок*    | 64,4±3,8 г/л              | 54,7±2,7 г/л               |
| Альбуміни           | 48,4±2,2 г/л              | 24,9±3,1 г/л               |
| Д-димер*            | 195,9±12,6 мг/л           | 260,9±13,9 мг/л            |
| АЧТЧ*               | 29,9±2,5 с                | 35,6±3,1 с                 |
| АЧР плазми          | 60,5±3,6 с                | 78,3±4,1 с                 |
| Фібриноген          | 3,8±0,72 мкг/мл           | 5,2±0,94 мкг/мл            |
| МНВ                 | 1,1±0,20                  | 1,2±0,18                   |
| ПТІ*                | 97,8±1,1%                 | 127,7±2,4%                 |
| Протеїнурія*        | 0,72±0,56 г/добу          | 1,83±0,73 г/добу           |

Примітка: \* p<0,05.

рольна група – 7 першовагітних (70%) та 3 (30%) повторнонароджуючих (попередні 2 пологів – 2; 3 пологів – 1, в анамнезі – преєклампсія легкого ступеня).

Вивчаючи анамнез обстежуваних жінок, встановлено, що 30% вагітних групи контролю перебували на диспансерному обліку з приводу гіпертонічної хвороби I–II ступеня, 30% мали індекс маси тіла від 30 до 40 кг/м<sup>2</sup>, тобто страждали на ожиріння, 2 жінки (20%) – зі звичним невиношуванням та застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, 20% жінок хворіли на хронічну форму пієлонефриту. Стосовно пацієнток основної групи, 30% страждали на ожиріння, причому одна з них мала індекс маси тіла 46 кг/м<sup>2</sup>; 20% – з хронічним пієлонефритом, 40% пацієнток перебували під прегравідарним наглядом терапевта з приводу нейроциркуляторної дистонії за гіпертонічним типом.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи отримані результати лабораторних досліджень, встановлено, що у жінок контрольної групи вміст тромбоцитів у крові вищий на 36,1%, ніж у пацієнток контрольної. Показники гематокриту та тромбоцитів відрізнялися на 20,5% та 33,3% відповідно.

Стосовно біохімічних показників крові, динаміка змін набула такого вигляду: вміст креатиніну групи контролю перевищував показники норми в загальному, а у порівнянні з основною групою на 21,9%; вміст сечовини – на 38,4%, АЛТ, АСТ на 43,1% та 32,3% відповідно. Рівень

Таблиця 2

Перебіг вагітності та результат пологів у жінок, які отримали під час вагітності курс профілактики гестозу за загальноприйнятною та запропонованою методиками

| Клінічні прояви та характер розродження            | Основна група (n=10) | Контрольна група (n=10) |
|--|----------------------|-------------------------|
| Відсутність проявів гестозу                        | 8 (80%)              | 1 (10%)                 |
| Преєклампсія легкого ступеня                       | 2 (20%)              | 6 (60%)                 |
| Преєклампсія середнього ступеня                    | -                    | 2 (20%)                 |
| Преєклампсія важкого ступеня                       | -                    | 1 (10%)                 |
| Синдром затримки розвитку плода, асиметрична форма | 2 (20%)              | 3 (30%)                 |
| Синдром затримки розвитку плода, симетрична форма  | -                    | -                       |
| Дистрес плода в пологах                            | 1 (10%)              | 1 (10%)                 |
| Розродження через природні пологові шляхи          | 9 (90%)              | 8 (80%)                 |
| Кесарів розтин                                     | 1 (1%)               | 2 (20%)                 |

загального білірубіну визначали на рівні 15,68 мкмоль/л, що у порівнянні з групою контролю виявилось на 7,3% нижчим. Цікаво, що при цьому прямиї білірубін склав 18,6% від загального білірубіну у жінок, які вживали Arginine hydrochloride, коли у пацієнток групи контролю цей показник склав 24,2%. Показник загального білка в крові пацієнток основної групи виявився на рівні 64,4% проти 54,7% у вагітних контрольної групи, тобто вищий на 15,1%, водночас вміст фракції альбуміну жінок основної групи на 31,9% переважав вміст альбуміну в крові пацієнток групи контролю.

Д-димер у вагітних основної групи виявився на рівні 195,9 нг/мл проти 260,9 нг/мл контрольної групи, тобто на 25% нижче. Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) склав 29,9 с в основній групі. АЧТЧ контрольної групи – на рівні 35,6 с (на 16,1% подовжений у порівнянні з основною групою). Активованій час рекальцифікації плазми (АЧР) у групі контролю – 78,3 с проти 60,5 с у вагітних основної групи (подовжений на 22,7% у групі контролю). Щодо вмісту фібриногену, то показники у обстежених жінок розподілилися таким чином: вагітні основної групи – 3,8 мкмоль/л, група контролю – 5,2 мкмоль/л, а це вище, ніж у основній групі на 26,9%. Різниця у показнику міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) склала 8,4% у бік збільшення в пацієнток групи контролю. Протромбіновий індекс (ПТІ) коливався в межах 97,8% у вагітних основної та 102,9% – у вагітних контрольної груп (різниця складає 5%).

Визначаючи кількість втрати білка з сечею протягом доби, встановлено, що жінки, які отримували Arginine

hydrochloride, на 39,3% мали меншу добову протеїнурию, а саме: 0,72 г/добу проти 1,83 г/добу в групі контролю.

Результати лабораторних методів дослідження відображені у табл. 1.

У 80% пацієнок високого ризику розвитку гестозу, які отримали Arginine hydrochloride, клінічних та лабораторних проявів гестозу не виявлено. У групі контролю цей показник склав лише 10%. У 2 жінок основної групи (20%) гестоз проявився у вигляді преєклампсії легкого ступеня. У той самий час, у пацієнок контрольної групи преєклампсія легкого ступеня констатована у 60%, преєклампсія середнього ступеня важкості – у 20%, а одна вагітність (10%) ускладнилася преєклампсією важкого ступеня.

Усі пацієнтки народили живих доношених дітей. У 20% дітей, народжених матерями основної групи, спостерігався синдром затримки розвитку плода (асиметрична форма). Серед дітей, народжених матерями контрольної групи, цей показник склав 30%. Симетрична форма синдрому затримки розвитку плода не спостерігалася серед новонароджених обох груп пацієнок.

Дистрес плода у пологах зустрічався однаково часто у жінок обох груп, а саме – по одному випадку, що склало 10% від загальної кількості пацієнок кожної групи.

90% пологів у вагітних основної групи закінчилися через природні пологові шляхи, що на 10% більше, ніж у групі контролю, склавши 9 випадків проти 8 відповідно.

Перебіг вагітності та результат пологів відображено у табл. 2.

Слід зазначити, що значущих побічних явищ під час проведення курсів профілактичного лікування зі застосуванням Arginine hydrochloride не виникло, переносимість терапії пацієнок обох груп виявилася доброю. Не спостерігали також і віддалені негативні наслідки чи побічну дію зазначеного вище лікарського засобу.

## ВИСНОВКИ

1. Ефективність профілактичних заходів у групі вагітних, які отримували додатково Arginine hydrochloride, виявилася вищою, про що свідчать:

- більша кількість тромбоцитів у крові пацієнок основної групи за умов норми гематокриту та тромбокриту;
- відсутність порушень азотовидільної функції нирок;
- значне зниження ферментативної активності у крові вагітних основної групи порівняно з пацієнтками групи контролю;
- виражені порушення білоксинтезувальної функції печінки та рівня білірубину у вагітних контрольної групи у порівнянні з пацієнтками основної групи;
- менший ризик тромбоутворення;
- гестоз розвинувся лише у 10% вагітних основної групи і мав легкий ступінь важкості;
- більший відсоток консервативного методу розродження;
- більш сприятливі перинатальні наслідки.

Позитивний результат дослідження спонукає до необхідності поглибленого вивчення ролі донаторів азоту, а саме: Arginine hydrochloride – у запобіганні розвитку важких форм гестозу у жінок високого ризику.

## Оптимизация профилактики возникновения и прогрессирования гестоза

**И.Б. Венцовская, В.В. Белая, Ю.О. Яроцкая**

Статья посвящена вопросу клинического применения Arginine hydrochloride с целью предупреждения возникновения гестоза и развития его тяжелых форм у беременных высокого риска.

**Ключевые слова:** беременность, гестоз, дисфункция эндотелия, донаторы азота.

## Optimization of preventing the development and progression of preeclampsia

**I.B. Venskivska, V.V. Bila, Ju.O. Jarotska**

The article focuses on the clinical application of Arginine hydrochloride to prevent the occurrence of preeclampsia and the development of its severe form in pregnant women at high risk.

**Keywords:** pregnancy, preeclampsia, endothelial dysfunction, nitrogen donor.

## Сведения об авторах

**Венцовская Ирина Борисовна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13.

**Била Виктория Владимировна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9.

**Яроцкая Юлия Олеговна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-45

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lelia Duley. Preeclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. Oxford Journals Medicine/British Medical Bulletin. Volume 67, Issue 1, Pp. 161–176.
2. Pallab Rudra, Sonela Basak, Dilip Patil and M.Y. Lato. Recent Advances In Management Of Preeclampsia. BJMP 2011;4(3): a433.
3. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(5): 1275–8.
4. Luscher T.F. Endotheliumderived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. Lung 1990; 168 Suppl: 2734.
5. Наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Статья поступила в редакцию 03.09.2013

# Мониторинг состояния плода у беременных с угрозой преждевременных родов и выбор адекватной тактики лечения

**В.В. Подольский, Вл.В. Подольский, О.П. Святая**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

В статье приведены результаты исследований состояния плода у беременных с угрозой преждевременных родов. Определены клинико-лабораторные показатели динамического наблюдения за беременными и поведением плода. Показана эффективность использования токолитической терапии гексопреналином (Гинипрал) и ее положительное влияние на состояние плода.

**Ключевые слова:** беременные с угрозой преждевременных родов, динамическое наблюдение, эффективность токолитической терапии, состояние плода.

Среди различных параметров, характеризующих нарушение репродуктивного здоровья, одно из ведущих мест занимает невынашивание беременности.

Проблема невынашивания беременности приобретает особую актуальность в период демографических, кризисных явлений, связанных с преобладанием показателей смертности над показателями рождаемости населения.

Учитывая, что за последние два десятилетия население нашей страны значительно уменьшилось, проблема восстановления численности населения, повышение рождаемости и рождения здорового потомства становится приоритетной.

Наши предыдущие исследования [1–3] и исследования ведущих отечественных и зарубежных ученых [4–6] позволили изучить вопросы этиологии и патогенеза невынашивания беременности в современных условиях.

Известно, что генетические факторы имеют важное значение в механизмах прерывания беременности, особенно в I триместре.

Роль инфекционных агентов в генезе невынашивания беременности некоторыми исследователями ставилась под сомнение, наши исследования убедительно показали, что хронические воспалительные заболевания половых органов у женщин фертильного возраста является тем неблагоприятным фоном, на котором возникают разные осложнения беременности, в том числе и невынашивание беременности [7]. Важное значение среди инфекционных факторов при невынашивании беременности имеют TORCH-инфекции и представители других генитальных инфекций (цитомегаловирус – ЦМВ, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, кишечная палочка, золотистый и гемолитический стафилококки, стрептококки, грибы рода Кандида).

При наличии у беременной очагов острой или хронической инфекции в 5,6 раза чаще наблюдается остановка развития эмбриона или плода (замершая беременность), в 6 раз чаще возникает прерывание беременности, в 10 раз – развитие плацентарной недостаточности, в 3–5% случаев диагностируется патология центральной нервной системы у плода (гидроцефалия, ангиомы в мозговых структурах) в

14% случаев гипоксически-ишемическое поражение мозга и в 6% случаев врожденная пневмония [8].

Известно, что защиту и развитие внутриутробного плода обеспечивают многие факторы. Важная роль принадлежит стероидным гормонам, среди которых ведущее место занимает прогестерон.

Недостаточность этого гормона приводит к нарушению процессов трансформации в эндометрии, которые сопровождаются недоразвитием желез стромы, сосудов, недостаточно накапливается гликоген, что неблагоприятно влияет на развитие трофобласта и питание плода уже в I триместре беременности. При этом нарушается продукция хорионического гонадотропина, что в свою очередь тормозит процесс васкуляризации ворсин хориона и атрофии его эпителиального покрова.

В дальнейшем, при пролонгировании беременности, в более поздние сроки развивается плацентарная недостаточность. При таких изменениях в плаценте у беременных с невынашиванием появляются значительные гемодинамические нарушения, которые сопровождаются тромбозами и значительным сужением межворсинчатых пространств в плаценте, возникновением инфарктов, псевдоинфарктов, петрификатов и дистрофических изменений хориального эпителия [9].

В свою очередь важным фактором, влияющим на вазоконстрикцию сосудов плаценты и маточно-плацентарного ложа, является повышение концентрации простагландинов  $F_{2\alpha}$ .

Нарушение микроциркуляции в сосудах плаценты вызывает усиление агрегации тромбоцитов и эритроцитов, изменение их функциональной активности.

Нарушенный гормональный баланс в системе мать–плацента–плод при невынашивании беременности приводит к гипоксии и задержке развития плода.

Гипотрофию плода, в свою очередь, может вызвать нарушение синтеза и метаболизма липидов в плаценте. Нарушение этих обменных процессов сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что является проявлением стресс-реакции организма. Активация ПОЛ благоприятствует повышению синтеза эндогенных простагландинов ( $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ ). Биологическое действие простагландинов тесно связано с процессами внутриклеточного метаболизма, нарушение которого также обуславливает задержку внутриутробного развития плода [3, 4].

Именно поэтому физиологические параметры детей, рожденных от матерей, перенесших при беременности угрозу прерывания беременности, ниже, чем от матерей с физиологическим течением беременности. Даже при наличии нормальных росто-массовых показателей у новорожденных от матерей с угрозой прерывания беременности и внутриутробной гипоксии плода, развившейся во время бе-



ременности, показатели зрелости таких детей ниже, чем от матерей с физиологическим течением беременности.

Представленные современные данные этиологии и патогенеза нарушений при невынашивании свидетельствуют, что угроза прерывания беременности, внутриутробная гипоксия плода и задержка его развития требуют тщательного контроля за состоянием плода и комплексного медикаментозного лечения выявленных осложнений.

Несмотря на наличие протоколов, утвержденных МЗ Украины, регламентирующих лечебно-диагностические мероприятия, которые должен осуществить врач акушер-гинеколог при угрозе прерывания беременности и угрозе преждевременных родов, существует ряд нерешенных вопросов. Эти вопросы касаются динамики наблюдения за клинико-лабораторными показателями, характеризующими течение угрозы прерывания беременности, мониторинга состояния внутриутробного плода и назначения различных по механизму действия препаратов для лечения этого грозного осложнения беременности.

**Цель исследования:** изучить течение угрозы прерывания беременности, провести мониторинг состояния плода при этом осложнении беременности и уточнить некоторые аспекты лечебной тактики.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами были обследованы 90 беременных с угрозой прерывания беременности (основная группа). Исследования проведены во второй половине беременности, в сроке от 30 до 32 нед. Поскольку известно, что после 22 нед речь идет об угрозе преждевременных родов и это состояние также является угрозой прерывания беременности, нами условно использовался общий диагноз «угроза прерывания беременности». Контрольную группу составили 30 здоровых беременных в этих же сроках гестации. Обследование беременных проводили в различных направлениях. При выполнении исследований были использованы следующие методы: общеклиническое и специальное акушерское обследование; гормональные исследования, которые включали изучение содержания половых стероидных гормонов в крови (прогестерон, эстрадиол, плацентарный лактоген) и кольпоцитологические исследования; динамическое кардиоотографическое изучение сердечного ритма плода и тонуса матки; ультразвуковые исследования, позволяющие изучить ультразвуковой биофизический профиль плода и характер сократительной активности миометрия; доплерометрические исследования, которые дают возможность определить состояние плацентарно-плодового кровообращения.

Определение концентрации половых стероидных гормонов проводили в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием диагностических тест-систем (ХЕМА, Россия), а эстрадиола – с использованием диагностической тест-системы (DRG, Германия). Оптическую плотность измеряли на фотометре MSR-1000 при длине волны 450 нм.

С помощью кольпоцитологических исследований оценивали состояние фетоплацентарной системы, подсчет индексов кольпоцитогаммы позволял диагностировать наличие плацентарной недостаточности и признаков внутриутробного страдания плода на фоне прогестероновой недостаточности.

Кардиоотографическое исследование осуществлялось в состоянии покоя, запись кардиоотограмм проводили в соответствии с общепризнанной методикой и оценкой по Фишеру.

Всем обследованным беременным проводили изучение ультразвукового биофизического профиля плода с

оценкой результатов по двенадцатибалльной системе.

При доплерометрических исследованиях у обследованных женщин проводили измерения артериального и венозного кровотока плода.

Учитывая наши многочисленные исследования, посвященные лечебным мероприятиям, направленным на коррекцию гипоксических и гормональных изменений в системе мать–плацента–плод (которые вошли в состав действующих протоколов МЗ Украины) мы не останавливаемся на детальном описании этих лечебных мероприятий. В данном исследовании их использовали при лечении беременных с угрозой прерывания беременности в полном объеме. Более актуальным в современных условиях, на наш взгляд, является вопрос выбора адекватной токолитической терапии при лечении этого осложнения беременности. При постоянных контактах с врачами акушерами-гинекологами нашей страны установлено, что существует некоторое опасение у врачей в отношении назначения современных токолитиков. Единственным лицензионным токолитиком, зарегистрированным в нашей стране, является высокоселективный  $\beta_2$ -адреномиметик – гексопреналин (Гинипрал). Препарат обладает выраженным влиянием на мышцы матки.

Этот препарат:

- эффективно и быстро снижает частоту и интенсивность сокращений матки (скорость наступления эффекта 2–5 мин при внутривенном введении);
- высокая степень безопасности: вследствие высокой селективности оказывает незначительное влияние на сердечную деятельность и кровоток беременной и плода;
- гексопреналин позволяет продлить беременность до нормального срока родов, снижая частоту и интенсивность сокращений матки (препарат можно использовать при необходимости проведения токолиза на сроках беременности до 37 нед).

*Показания к применению:*

#### 1. Острый токолиз

- во время родов при острой внутриматочной асфиксии плода;
- перед кесаревым сечением;
- перед поворотом плода из поперечного положения;
- при осложненной родовой деятельности.

#### 2. Массивный токолиз

- торможение преждевременных родовых схваток при наличии сглаженной шейки матки и/или раскрытия зева матки не более 4 см.

#### 3. Длительный токолиз

- профилактика преждевременных родов
- остановка мышечных сокращений матки до, во время наложения шва на шейку матки.

В случае преждевременных родов до 34 нед беременности при раскрытии шейки матки менее чем на 3 см, отсутствии амнионита, преэклампсии, кровотечения, удовлетворительном состоянии плода проводят токолиз.

Токолитическую терапию назначают на срок 48 ч, необходимых для проведения антенатальной профилактики РДС глюкокортикоидами, и при необходимости перевода беременной на более высокий уровень оказания помощи. Наиболее эффективно такую терапию проводят с использованием  $\beta$ -миметиков (Гинипрал, Ритодрин и их аналоги); гексопреналин (Гинипрал) в дозе 10 мкг (2 мл) применяют в виде внутривенных инфузий на 500,0 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 5–10 капель за 1 мин.

При остром и массивном токолизе 10 мкг (1 ампула по 2 мл) Гинипрала вводят на протяжении 5–10 мин, внутривенно, медленно, болюсно.

После этого 100 мкг концентрат для инфузий вводят внутривенно, со скоростью 0,3 мкг/мин (20–25 капель в 1 мин).

При длительном токолизе 50 мкг концентрат для инфузий вводят внутривенно со скоростью 0,075 мкг/мин (10–15 капель в 1 мин).

Поддерживающая терапия – 2–4 мг/сут (4–8 таблеток Гинипрала по 0,5 мг).

Все исследования проведены в динамике комплексного лечения с использованием различной токолитической терапии. В связи с этим все обследованные женщины были разделены на три группы: первая группа – беременные с угрозой прерывания беременности, в составе комплексной терапии получавшие другие токолитические средства; вторая группа – беременные с угрозой прерывания беременности, получавшие Гинипрал; третья группа – беременные с угрозой прерывания беременности, получавшие Гинипрал в сочетании с блокаторами кальциевых каналов (изаптин, фенаптин). В каждой группе были обследованы по 30 беременных с угрозой прерывания беременности. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинической характеристики обследованных беременных с угрозой прерывания беременности показало, что это были женщины молодого возраста – от 19 до 27 лет. Среди обследованных беременных основной группы первобеременных было 27 человек (30,0%), повторобеременных 63 человека (70,0%); первородящих было 56 человек (62,2%), повторнородящих – 34 (37,8%).

Подробное изучение данных анамнеза позволило выяснить, что до наступления настоящей беременности операцию искусственного аборта перенесли 22 женщины основной группы (24,4%). Предыдущие беременности закончились самопроизвольным абортom у 41 женщины этой группы (36,9%), причем прерывание беременности в позднем сроке имело место у 3 женщин (3,3%).

Частота преждевременных родов у женщин основной группы составила 10,0%, при этом в 4,5% случаев родились дети с малой и критически малой массой тела.

Эти данные позволяют с уверенностью утверждать, что 55,6% обследованных беременных с угрозой прерывания беременности могут быть отнесены в группу угрожаемых по невынашиванию беременности.

Среди других осложнений при предыдущих беременностях у женщин основной группы встречались ранние гестозы – 18,9% и поздние гестозы – 7,8%.

Настоящая беременность у женщин основной группы также протекала с ранних сроков с различными осложнениями: ранний гестоз имел место у 18 беременных (20,0%), поздний гестоз – у 10 (11,1%). У 48 беременных (53,3%) угроза прерывания беременности была в ранние сроки, а в более поздние сроки (до 20 нед беременности) угроза прерывания беременности встречалась у 32 беременных основной группы (35,6%).

Такие высокие показатели частоты осложнений при настоящей беременности могут свидетельствовать о недоста-

точном обследовании беременных основной группы для выяснения причин возможного невынашивания беременности, неадекватном мониторинге показателей гомеостаза беременной и состояния плода, что могло повлиять на выбор тактики ведения и последующих лечебных мероприятий.

Изучение баланса половых стероидных гормонов (табл. 1) показало, что у беременных основной группы наблюдается достоверное снижение уровня прогестерона и плацентарного лактогена. Известно, что снижение уровня прогестерона является диагностическим критерием наличия угрозы прерывания беременности, а значительное снижение уровня этого гормона может запустить механизм самопроизвольного прерывания беременности. Снижение уровня прогестерона и плацентарного лактогена у беременных основной группы было не только диагностическим показателем, подтверждающим наличие угрозы прерывания беременности, а и развития фетоплацентарной недостаточности.

Изменение индексов кольпоцитогаммы также свидетельствовало о наличии прогестероновой недостаточности, а у 86,7% о наличии признаков внутриутробного страдания плода.

Проведенные кардиотокографические исследования (табл. 2) позволили определить основные показатели сердечного ритма плода и тонуса матки у беременных с угрозой прерывания беременности. Особое внимание нами уделено состоянию тонуса миометрия, что позволило условно разделить все кардиотокограммы по этому показателю на 4 группы: с нормотонусом матки (13,3%), с умеренным тонусом (33,3%), со средней степенью выраженности тонуса (31,1%) и с выраженным тонусом миометрия (22,2%). Клинически выявленные нами изменения тонуса миометрия у беременных с угрозой прерывания беременности сопровождалась различной симптоматикой. Так, при наличии умеренного тонуса беременные практически не предъявляли жалоб, в отношении ощущения тонуса матки, при средней степени выраженности тонуса матки беременные жаловались на ощущение повышенного тонуса миометрия и периодические болевые ощущения, некоторые беременные (13,3%) отмечали повышенное шевеление плода. В случае регистрации выраженного тонуса матки беременные с угрозой прерывания беременности жаловались на ощущение резко повышенного тонуса матки, сопровождающегося болевыми ощущениями и ослаблением движения плода. Анализ полученных результатов выявил наличие четкой связи между тонусом матки у беременных с угрозой прерывания беременности и показателями, характеризующими сердечный ритм плода. Так, наибольшие изменения сердечного ритма плода наблюдались у беременных с угрозой прерывания беременности с тонусом миометрия средней степени выраженности и выраженным тонусом миометрия (см. табл. 2). Таким образом полученные результаты разрешают утверждать, что одним из факторов нарушенного состояния плода у беременных с угрозой прерывания беременности является повышенный тонус миометрия, который путем механического воздействия влияет на маточно-плацентарно-плодовую перфузию.

Таблица 1

Показатели уровня половых гормонов в крови обследованных беременных

| Группа обследованных | Эстрадиол, нмоль/л | Плацентарный лактоген, нмоль/л | Прогестерон, нмоль/л |
|----------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------|
| Основная             | 28,7±7,3           | 5,0±0,3*                       | 123,5±7,3*           |
| Контрольная          | 20,5±4,2           | 7,3±0,2                        | 165,5±5,4            |

Примечание: \* – различие достоверно относительно показателей контрольной группы.

Таблица 2

Показатели кардиотокографии у беременных с угрозой прерывания беременности

| Показатели кардиотокографии   | Группы обследованных   |                 |                              |            |                  |
|-------------------------------|------------------------|-----------------|------------------------------|------------|------------------|
|                               | Основная               |                 |                              |            | Контрольная      |
|                               | Состояние тонуса матки |                 |                              |            |                  |
|                               | Нормотонус             | Умеренный тонус | Средней степени выраженности | Выраженный | Нормотонус матки |
| БЧСС, уд/мин                  | 141,1±3,2              | 142,4±2,1       | 148,6±1,8                    | 152±1,5*   | 140,1±1,2        |
| АМО, уд/мин                   | 8,6±1,2                | 7,8±0,4         | 6,7±0,3*                     | 6,1±0,2*   | 8,9±0,2          |
| Количество акцелераций        | 8,4±0,7                | 8,1 ±0,3        | 6,3±0,2*                     | 4,2±0,1*   | 8,1±0,2          |
| Амплитуда акцелераций, уд/мин | 24,7±0,4               | 18,2±0,2        | 16,1±0,2*                    | 14,2±0,2*  | 25,1±0,3         |
| Длительность акцелераций, с   | 19,8±0,6               | 17,4±0,2        | 16,4±0,3                     | 15,0±0,3   | 19,6±0,5         |
| Количество децелераций        | -                      | 0,16±0,1        | 0,21±0,4                     | 0,28±0,3   | -                |
| Глубина децелераций, уд/мин   | -                      | 4,3±0,4         | 6,0±0,5                      | 8,0±0,5    | -                |
| Длительность децелераций, с   | -                      | 2,1±0,4         | 3,3±0,3                      | 4,5±0,4    | -                |

Примечание: \* – различие достоверно относительно показателей контрольной группы (P<0,05).

Таблица 3

Показатели фетоплацентарного кровотока у беременных с угрозой прерывания беременности до и после терапии с включением гексопреналина (Гинипрала)

| Группа беременных                            | Показатель сосудистого сопротивления | Маточные артерии |               | Артерии пуповины |               | Аорта плода |               | Среднемозговая артерия |               |
|--|--------------------------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|-------------|---------------|------------------------|---------------|
|  |                                      | До лечения       | после лечения | до лечения       | после лечения | до лечения  | после лечения | до лечения             | после лечения |
| Беременные с угрозой прерывания беременности | Систолю-диастолическое соотношение   | 2,14±0,05        | 2,08±0,1      | 3,51±0,2         | 3,0±0,1       | 8,27±0,2    | 6,9±0,3       | 5,3±0,1                | 4,5±0,3       |
| n=90   | Индекс резистентности                | 0,81±0,1         | 0,79±0,3      | 0,79±0,1         | 0,75±0,3      | 0,97±0,1    | 0,86±0,2      | 0,85±0,2               | 0,74±0,1      |

Изучение биофизического профиля плода (БПП) показало, что нормальный БПП (10–12 баллов) по данным ультразвукового исследования наблюдался у 21,1% беременных с угрозой прерывания беременности. Удовлетворительная оценка – 8–9 баллов наблюдалась у 37,8% обследованных. Настораживающая оценка БПП – 5–7 баллов встречалась у 30,0% беременных с угрозой прерывания беременности, а неудовлетворительная оценка БПП, свидетельствующая о выраженных ультразвуковых признаках страдания плода (4 балла и менее), – у 11,1%. При изучении БПП проведенная ультразвуковая плацентометрия и определение наличия маточного тонуса показали более частое локальное расположение гипертонуса матки в области расположения плаценты. Сопоставление различных методов обследования и клинических данных позволяет заключить, что такое локальное увеличение тонуса матки чаще наблюдается у беременных с выраженным тонусом по данным кардиотокограммы, низкими показателями прогестерона и выраженной клинической картиной угрозы прерывания беременности.

Вывод относительно изменений в маточно-плацентарно-плодовом кровообращении у беременных с угрозой прерывания беременности был подтвержден при изучении результатов доплерометрических исследований (табл. 3).

Наиболее выраженные изменения при этом показателе систоло-диастолического соотношения регистрировались в аорте и среднемозговой артерии плода. На ухуд-

шение маточно-плацентарно-плодовой перфузии указывал рост индекса резистентности как в маточных, так и в плодовых сосудах.

Проведенные исследования убедительно подтверждают значение повышенного маточного тонуса в патогенезе развития нарушенного состояния плода у беременных с угрозой прерывания беременности. Поэтому было уделено особое внимание выбору препаратов для проведения токолитической терапии в комплексе лечебных мероприятий для беременных с угрозой прерывания беременности. Сравнительная характеристика использования с этой целью гексопреналина (Гинипрал) и других токолитических препаратов представлена в табл. 4.

Включение в комплексную терапию с целью проведения токолиза гексопреналина (Гинипрала) показала высокий терапевтический эффект: нормотонус достигнут у беременных II группы у 80%, а у беременных III группы у 86,7%, в то время, как у беременных, получавших другую токолитическую терапию, эти показатели были вдвое ниже и несмотря на проводимую токолитическую терапию у части больных I группы сохранялась средняя степень выраженности тонуса матки, а у некоторых и выраженный.

Эффективная токолитическая терапия оказала благоприятный эффект на показатели сердечного ритма плода, что выражалось в достоверных различиях этих показателей во II и III группах, в сравнении с показателями сердечного ритма у беременных I группы.



Результаты маточного токолиза при использовании различных токолитиков и показатели сердечной деятельности плода у беременных с угрозой прерывания беременности в динамике лечения

| Группы беременных  | Показатели сердечного ритма плода |             |                        |                               |                             |                        |                             |                             | Показатели тонуса матки (абс/%) |      |                 |      |                              |      |            |      |
|--|-----------------------------------|-------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------|-----------------|------|------------------------------|------|------------|------|
|  | БЧСС, уд/мин                      | АМО, уд/мин | Количество акцелераций | Амплитуда акцелераций, уд/мин | Длительность акцелераций, с | Количество децелераций | Глубина децелераций, уд/мин | Длительность децелераций, с | Нормотонус                      |      | Умеренный тонус |      | Средней степени выраженности |      | Выраженный |      |
|  |                                   |             |                        |                               |                             |                        |                             |                             | абс                             | %    | абс             | %    | абс                          | %    | абс        | %    |
| I группа, n=30 (получавшие другие токолитики)                    | 143,3±2,3                         | 7,8±0,3     | 6,0±0,2                | 16,1±0,1                      | 16,0±0,2                    | 0,2±0,3                | 6,2±0,4                     | 3,2±0,2                     | 13                              | 43,3 | 8               | 26,7 | 7                            | 23,3 | 2          | 15,4 |
| II группа, n=30 (получавшие Гинипрал)                            | 140,0±0,8                         | 8,5±0,2*    | 8,0±0,3*               | 24,2±0,1*                     | 19,2±0,1*                   | -                      | -                           | -                           | 14                              | 80,0 | 6               | 20,0 | -                            | -    | -          | -    |
| III группа, n=30 (получавшие Гинипрал в сочетании с изопринолом) | 138,1±0,5                         | 8,9±0,1**   | 8,2±0,2**              | 25,1±0,3**                    | 19,3±0,1**                  | -                      | -                           | -                           | 26                              | 86,7 | 4               | 13,3 | -                            | -    | -          | -    |

Примечание: \* – различие достоверно между I и II группами (p<0,05); \*\* – различие достоверно между I и III группами (p<0,05).

Допплерометрические показатели в группе беременных, получавших гексопреналин (см. табл. 3) свидетельствуют о значительном улучшении маточно-плацентарно-плодового кровообращения и позволяют заключить, что включение гексопреналина в комплексную терапию лечения угрозы прерывания беременности оказало выраженное положительное действие, а препарат гексопреналин (Гинипрал) является наиболее эффективным токолитиком.

### ВЫВОДЫ

1. Угроза прерывания беременности может привести к более грозным осложнениям беременности и даже к ее прерыванию, что увеличивает частоту показателей невынашивания беременности.

2. Наиболее частым осложнением при угрозе прерывания беременности является фетоплацентарная недостаточность, вызывающая нарушение состояния внутриутробного плода.

3. Важным фактором нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения является гипертонус матки.

4. Мониторинг состояния плода следует проводить с использованием кардиотокографических, ультразвуковых (БПП плода, доплерометрия маточных и плодовых сосудов) исследований с учетом уровня прогестероновой недостаточности и баланса основных половых стероидных гормонов (инвазивное определение и динамика кольпоцитогрaмм), а также выраженности тонуса матки.

5. Эффективная токолитическая терапия оказала благоприятный эффект на показатели сердечного ритма плода, что выражалось в достоверных различиях этих показателей у беременных, получавших с целью токолиза Гинипрал, в сравнении с показателями сердечного ритма у беременных, получавших другую токолитическую терапию. Нормализация тонуса миометрия под влиянием токолиза гексопреналином (Гинипралом) позволило значительно улучшить маточно-плацентарно-плодовый кровоток.

6. Включение гексопреналина в комплексную терапию лечения угрозы прерывания беременности оказало выраженное положительное действие как на лечение угрозы прерывания беременности, так и на состояние плода, что позволяет рекомендовать препарат гексопреналин (Гинипрал) как наиболее эффективный и безопасный токолитик.

### Мониторинг стану плода у вагітних із загрозою передчасних пологів і вибір адекватної тактики лікування В.В. Подольський, Вл.В. Подольський, О.П. Свята

У статті наведені результати досліджень стану плода у вагітних із загрозою передчасних пологів. Визначені клініко-лабораторні показники динамічного спостереження за вагітними та поведінкою плода. Показана ефективність використання токолітичної терапії гексопреналіном (Гініпрал) та її позитивний вплив на стан плода.

**Ключові слова:** вагітні із загрозою передчасних пологів, динамічне спостереження, ефективність токолітичної терапії, стан плода.

### Fetal monitoring in pregnant women with miscarriage and choosing of adequate tactics of treatment V. Podolskyi, V.L. Podolskyi, O. Svyataya

Results of a study of state of fetus in pregnant women with miscarriage are revealed in the article. Revealed clinical and laboratory data of dynamic observation of pregnant women and fetus. Effectiveness of tocolysis by using hexo prenataline (Gynipral) is showed and it's positive influence on a state of fetus.

**Key words:** pregnant women with miscarriage, dynamic observation, effectiveness of tocolysis, state of fetus.

Сведения об авторах

**Подольский Василий Васильевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8, тел.: (044) 484-40-64.

**Подольский Владимир Васильевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.

**Святая Ольга Павловна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подольський В.В., Писарева С.П., Дронова В.Л., Подольський В.В. Аналіз медико-соціального впливу впровадження сучасних медичних технологій на покращання репродуктивного здоров'я жінок з невиношуванням вагітності // Здоров'я жінки. – № 9 (65). – 2011. – С. 100–102.
2. Подольський В.В., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Товкач С.М., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Писарева С.П. Підвищення стресостійкості з урахуванням стану нейроендокринної адаптації на етапі прегравідарної підготовки жінок із невиношуванням вагітності // Інформаційний лист. – № 108. – 2011. – Київ, вип. 12 з проблем «Акушерство та гінекологія».
3. Подольський В.В., Писарева С.П., Воробйова І.І. Невиношування вагітності. Роздуми про вирішення проблеми // Здоров'я жінки. – 2009. – № 2 (38). – С. 97–102.
4. Запорожан В.М., Подольський В.В., Хомінська З.Б. Гормональні характеристики менструальної функції у жінок фертильного віку з ХЗЗСО // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 475–484.
5. Вдовиченко Ю.П., Чермак І.І. Невынашивание беременности у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием в анамнезе // Здоров'я жінки. – 2011. – № 2 (58). – С. 250–253.
6. Венцківський Б.М., Жабіцька Л.А. Особливості патогенезу невиношування вагітності в терміні 22–28 тижнів // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль, 2006. – № 2. – С. 41–44.
7. Подольський В.В. Прегравідарна підготовка жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів, профілактика і прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у них в час вагітності – заклад безпеки материнства // Здоров'я жінки. – 2012. – № 8 (74). – С. 91–94.
8. Подольський В.В., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Товкач С.М., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Писарева С.П. Відновлення регуляторної функції нервової системи жінок групи ризику розвитку перинатальних ускладнень на етапі прегравідарного консультування // Інформаційний лист. – № 107. – 2011. – Київ, вип. 11 з проблем «Акушерство та гінекологія».
9. Подольський В.В., Ткаченко В.Б., Воробйова І.І., Товкач С.М., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Писарева С.П. Профілактика прееклампсії шляхом корекції прогестеронової недостатності в першому триместрі вагітності // Інформаційний лист. – № 106. – 2011. – Київ, вип. 10 з проблем «Акушерство та гінекологія».

Статья поступила в редакцию 12.09.2013

## Нетрадиційні методи індукції пологів

**Н.Ю. Богуславська**

КЗ «Пологовий будинок № 5», м. Запоріжжя  
Запорізький державний медичний університет

**У статті розглянуті нетрадиційні методи індукції пологів, а саме акупунктура та застосування гомеопатичних препаратів.**

**Ключові слова:** акупунктура, гомеопатія, індукція, переносна вагітність, пологи.

Індукція пологів – це штучна стимуляція початку пологів до їх спонтанного початку.

В останні десятиліття вагітні у всьому світі все частіше розроджуються шляхом індукції пологів.

У розвинених країнах частка дітей, народжених в строк, шляхом стимуляції пологової діяльності, становить близько 1/5 або 1/4 всіх пологів в строк. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я «Глобальне обстеження з материнського і перинатального здоров'я», до якого увійшли 373 медичні установи в 24 країнах і близько 300 000 пологів, свідчать, що 9,6% всіх включених в дослідження жінок розроджені шляхом індукції пологів. В африканських країнах, як правило, більш низькі показники індукції пологів (найнижчий: Нігер – 1,4%) порівняно з азійськими та латиноамериканськими країнами (найвищий: Шрі-Ланка – 35,5%).

Протягом багатьох років різні медичні посібники та накази рекомендують застосування індукції пологів в умовах, коли ризики очікування початку спонтанних пологів вищі, ніж закінчення вагітності шляхом індукції пологів. Ці ризики зазвичай включають: гестаційний вік 42 тиж і більше, передчасний розрив плодових оболонок, гіпертонічні розлади, обтяжений соматичний анамнез жінки, внутрішньоутробна загибель плода і затримка росту плода, хоріоамніоніт, багатоплідна вагітність, вагінальні кровотечі та інші ускладнення [1]. Крім того, індукцію пологів в даний час використовують у зв'язку з бажанням жінки.

Умовами для проведення індукції пологів є: стан плода за біофізичним профілем 7–8 балів та більше, зрілість шийки матки не менш ніж 6 балів за шкалою Бішопа, відповідність розмірів плода і таза матері [1].

Використання індукції пологів у деяких із зазначених вище умовах підтримується досить надійними доказами. У всякому разі, стимуляція пологової діяльності є втручанням, яке впливає на природний процес пологів і може бути пов'язане з певними ризиками: кровотечею, гіперстимуляцією матки, дистресом плода, збільшенням оперативних втручань та інших несприятливих наслідків.

Методами індукції пологів є: пальцеве відшарування нижнього полюса плодового міхура, амніотомія, внутрішньовенне краплинне введення розчину окситоцину [1].

На сьогодні зростає інтерес до нетрадиційної терапії під час вагітності та пологів. В останні роки застосування нетрадиційної медицини стало дуже популярним в багатьох західних країнах [16].

В Європі у 12–19% населення застосовували акупунктуру для лікування тих чи інших патологічних станів [10]. Деякі жінки розглядають альтернативну терапію під час вагітності разом зі стандартними практиками.

Одна із прадавніх оздоровчих методик – акупунктура, або голковколівання (або рефлексотерапія, або голкотерапія), – стародавня практика китайської медицини, що зародилася кілька тисяч років назад, яку досить складно зарахувати до розряду нетрадиційної медицини. Сутність її полягає у введенні дуже тонких голок у певні точки тіла, що сприяє викиду в кров ендорфінів, ендогенних опіатів, які мають безпечну й лікувальну дію [2, 4].

Крім традиційного голковколівання використовують акупресуру, різновид акупунктури, який включає розтирання, припікання, локальний масаж, аплікації металевими пластинами, су-джок-терапію й інші. Китайці вважають, що голки «відкривають отвори, через які виходять хвороби, а припікання вбиває їх вогнем» [4].

Акупунктура – термін, що виник від *acus* – голка й *punctura* – укол, прийшов до нас із Франції. Широко вживають також справжню, більш широку, китайську назву методу – чжень-цзю-лікування (чжень – голковколівання, цзю – припікання). Багато точок, за допомогою яких досягають лікувального ефекту, створюють так звані меридіани – енергетичні канали [2,4].

У китайській медицині меридіани – це функціональна нерозривна частина органа, а тому кожний меридіан має назву відповідного органа. Зараз доданий і міжнародний індекс (перша буква французької назви органа): меридіан легень – Р, меридіан товстої кишки – GI, меридіан шлунка – Е, меридіан селезінки та підшлункової залози – RP, меридіан серця – З, меридіан тонкої кишки – IG, меридіан сечового міхура – V, меридіан нирок – R, меридіан перикарда – MC, меридіан трьох обігрівачів – TR, меридіан жовчного міхура – VB, меридіан печінки – F (таблиця) [2, 4].

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 було проведено декілька рандомізованих досліджень про застосування акупунктури для проведення індукції пологів. Результати досліджень наведено нижче [18].

У цей огляд увійшли три дослідження. Клінічні дослідження порівнювали застосування акупунктури для стимуляції розкриття шийки матки або індукції пологів та застосування стандартних методів допологової підготовки (простагландини, палички-ламінарії). Усього у 212 жінок застосовували акупунктуру, з них 145 жінок отримували стандартну допологову підготовку.

Kubista, Tsuei та Leuizi виявили, що електроакупунктуру можна застосовувати для індукції пологів [14, 15, 22, 23].

Дослідження Smith і співавторів в Аделаїді (Австралія): застосування акупунктури при перенесеній вагітності.

Акушерки проводили шестиденний курс су-джок-терапії в госпиталі Св. Михаїла у Бристолі [13]. Метою цього дослідження було застосування ефектів су-джок-терапії при роботі з вагітними, що мають тенденцію до переносування вагітності. Пацієнок з тенденцією до переносування вагітності масажним технікам навчали акушерки, які пройшли курс навчання.

Точками для терапії були: жовчного міхура – 21 (Gall Bladder 21 (GB-21) (верхівка плеча)), товстої кишки – 4



Міжнародний індекс назв меридіанів,  
що відповідають органам

| Французька назва | Американська назва | Цифрове значення | Меридіан                         |
|------------------|--------------------|------------------|----------------------------------|
| P                | LU                 | I                | Легень                           |
| GI               | LI                 | II               | Товстої кишки                    |
| E                | ST                 | III              | Шлунка                           |
| RP               | SP                 | IV               | Селезінки та підшлункової залози |
| C                | HT                 | V                | Серця                            |
| IG               | SI                 | VI               | Тонкої кишки                     |
| V                | BL                 | VII              | Сечового міхура                  |
| R                | KI                 | VIII             | Нирок                            |
| MC               | PC                 | IX               | Перикарда                        |
| TR               | TW                 | X                | Трьох обігрівачів                |
| VB               | GB                 | XI               | Жовчного міхура                  |
| F                | LV                 | XII              | Печінки                          |
| VG               | GV                 | XIII             | Задньосерединний                 |
| VC               | CO                 | XIV              | Передньосерединний               |

(Large Intestine 4 (LI-4) (між великим та вказівним пальцями на тильній поверхні долоні) та селезінки – 6 (Spleen 6 (SP-6) (на 3 пальця вище верхівки гомілки).

Кожна точка має свій ефект, тож на усі точки надавлюють великим пальцем доти, доки жінка може терпіти біль. Якщо жінка не має ніяких відчуттів під час контакту в даній області, цю точку далі не використовували. Якщо партнер жінки був присутній, йому показували методику акупресури. Жінок також навчали простим технікам глибокого дихання. Кожне заняття тривало не більше 15 хв, а потім рекомендовано застосовувати його так часто, як того хоче сама вагітна. Під час дослідження не спостерігалось ніяких ускладнень.

Висновок авторів: потрібно провести велике рандомізоване дослідження для того, щоб оцінити можливі переваги застосування нетрадиційних методів індукції пологів.

У клініці Університету Північної Кароліни, США [5], 82 акушерки застосовували акупунктуру у своїй практиці. Близько 20% акушерок доповіли про застосування акупунктури під час вагітності (для зменшення нудоти, покращання самопочуття вагітних), 6% медичних працівників застосовували акупунктуру для прискорення розкриття шийки матки та для індукції пологів. Серед них 27 респондентів (33%) доповіли про застосування фітотерапії для стимуляції пологів разом з акупунктурою.

Є три дослідження про роль акупунктури для індукції пологів [22, 23]. Пологи були успішно індуковані у 21 з 31 вагітної, з терміном вагітності з 38-го по 42-й тиждень [11]. В іншому дослідженні акупунктура (з або без електричної стимуляції) була застосована у 12 вагітних з терміном гестації 39–43 тиж [22]. Успішні результати вагітності були у 83% пацієнок і пологи відбулися в середньому через 13,1 год від початку процедури акупунктури. У третьому дослідженні 34 жінкам з перенесеною вагітністю та 7 жінкам з внутрішньоутробною загибеллю плода була проведена електроакупунктура для індукції пологів. Пологи були успішно індуковані у 32 (78%) жінок [23].

У дослідженні, проведеному в Австрії, вивчали застосування акупунктури для індукції пологів порівняно з традиційними методами індукції у 56 жінок [17]. Жінкам, включеним у досліджувану групу, був проведений один сеанс акупунктури в терміні очікуваного строку пологів протягом 20 хв. Автори оцінювали: зміну довжини шийки, час появи позитивного тесту на фібронектин до пологів, кількість проведених інших методів індукції пологів, тривалість періодів пологів, необхідність стимуляції пологів, стан новонароджених.

Рандомізоване контрольоване дослідження [12] проведене в Університетській клініці в Осло (Норвегія). Дослідження тривало з квітня 2003 року по лютий 2005 року і в ньому порівнювали застосування акупунктури та звичайних методик для індукції пологів у 91 жінки. Усі жінки отримували стимуляцію протягом 20 хв трьох акупунктурних точок: шлунка – 36 (Stomach 36 (ST36)), печінки – 3 (Liver 3 (LR3)) та передньосерединну – 4 (Conception Vessel 4 (CV4)). У досліджених жінок не спостерігали відмінностей порівняно з жінками, які отримували стандартні методи індукції (оцінювали відсоток інструментальних пологів, застосування епідуральної анестезії та низьку оцінку новонароджених за шкалою Апгар).

В Університеті Північної Кароліни (США) проводили дослідження застосування акупунктури за 3–4 доби до передбачуваного терміну пологів [5, 9]. Процедура була виконана ліцензованим спеціалістом з китайської медицини. Впливали на 4 білатеральні точки: товстої кишки (Large Intestine 4 (LI4)), селезінки (Spleen 6 (SP6)), сечового міхура (Bladder 31 (BL31), Bladder 32 (BL 32)). Голки заглиблювали в шкіру на 5–50 мм. Електроакупунктуру застосовували у точках сечового міхура (Bladder 31 (BL31), Bladder 32 (BL 32)) з силою 2 Hz протягом 30 хв. Оцінювали результат пологів для жінок та новонароджених.

О.Ф. Жаркін та М.О. Жаркін (Росія) запропонували метод підготовки організму вагітної до пологів, що включає в себе комплекс заходів: 1) психотерапію; 2) стаціонарний режим; 3) рефлексотерапію. Для проведення рефлексотерапії використовують аурикулярні точки (AT 23, AT 34, AT 13, AT 104) та корпоральні точки за схемою методом дисперсії з витяганням голок через 30–40 хв: 1-й сеанс: E-30, E-32, RP-6, TR-15; 2-й сеанс: R-24, R-3, V-60; 3-й сеанс: R-2, V-39, V-53; 4-й сеанс: V-30-34, V-62; 5-й сеанс: VC-4, 3-3, 3-7.

За необхідності сеанси акупунктури можна повторювати через 6–8 год для того, щоб прискорити необхідну функціональну перебудову організму вагітної. За відсутності ефекту можна повторити цей курс лікування через добу або використовувати спрямовану тонізацію меридіанів Gi, E, RP, Ig, R. Інтенсивність впливу акупунктури визначається станом вагітної та рівнем тону її вегетативної регуляції. У разі задовільного стану та гарного прояву вегетативних реакцій можна застосувати досить інтенсивний метод.

Другий курс підготовки вагітної до пологів складається з 6 сеансів:

- 1-й сеанс: R-6, R-8, RP-6, VC-3, P-7;
- 2-й сеанс: VB-41, VB-26, VB-28;
- 3-й сеанс: E-41, E-42, E-40;
- 4-й сеанс: RP-2, RP-3, RP-4, VC-4;
- 5-й сеанс: V-22, V-60, V-28;
- 6-й сеанс: R-7, R-4, V-23, V-64.

Проведені спостереження за ефективністю підготовки до пологів показали позитивний вплив у 76 % вагітних.

Пологи починалися спонтанно протягом 3 дб з початку акупунктури. Подальший розвиток пологів характеризувався прогресивним посиленням скоротливої діяльності матки. Аномалій переймів не спостерігалось. У 24% вагітних після застосування акупунктури була проведена пологостимуляція, яка теж була ефективною. Пологи завершилися через 6–12 год після їх початку [2].

Спостереження застосування акупунктури для індукції пологів обмежені, але наразі не виявлено жодних побічних ефектів при її застосуванні. Саме обмеженість досліджень не дає можливості широко застосовувати цей метод.

Ці методики потребують поглибленого вивчення всіх можливих результатів їхнього застосування [9–11].

В огляді Кокранівської бібліотеки є декілька досліджень стосовно застосування гомеопатичних препаратів з метою дозрівання пологових шляхів та індукції пологів [20].

Гомеопатія – це лікування за допомогою ліків за законом подібності, а закон подібності – це і є той самий спосіб точно знати, які саме ліки потрібні конкретній пацієнтки і у даній ситуації. Ліки ж можуть бути як рослинного, так і мінерального або тваринного походження [3].

В останні роки гомеопатія стає дуже популярним засобом розв'язання акушерських проблем. Її швидка дія, безпека, а також відсутність взаємодії із традиційними ліками, зробили гомеопатичні препарати популярними серед лікарів акушерів-гінекологів.

Більш доцільним є застосування гомеопатії відповідно до симптомів, виявлених при випробуванні гомеопатичних препаратів і розглядати цілісну картину конституціональної особливості та додаткових симптомів у пацієнтки. Як правило, препарати використовують у 6-разовому розведенні.

*Caulophyllum thalictroides* (стеблolist василісничко-подібний) – препарат, виготовлений з даної рослинної сировини, здавна застосовувався в акушерстві для стимуляції тону матки під час пологів. Гомеопатичний засіб *Caulophyllum* також має здатність викликати пологи або прискорювати їх у тих випадках, коли є порушення нормальної пологової діяльності. Есенція готується зі свіжого кореня. Розведення: 3x, 6x, 6 [3].

Подвійне сліпе дослідження [7], проведене в Німеччині: порівнювали застосування *Caulophyllum* у 40 жінок з передчасним розривом плодових оболонок в терміні 38–42 тиж вагітності та плацебо. Кожна таблетка містила 250 мг *Caulophyllum* в 4 розведенні, плацебо містила шпичичний крохмаль. Дози повторювали кожні 7 год до почат-

ку пологів. Не було виявлено вірогідних розбіжностей в перебігу пологів та стану новонароджених в цих групах. В одному випадку пологи не розпочалися протягом доби в контрольній групі, в основній групі було 2 випадки розродження шляхом кесарева розтину.

Дослідження Dorfman [8] проведене у Франції. Розглядали застосування гомеопатичних препаратів, а саме *Caulophyllum thalictroides* (каулофілум, стеблolist василісничко-подібний), *Arnica montana* (арніка гірська, ангельське зілля, баранка, скусівник гірський, трава бараня, чарник), *Actea racemosa* (циміцифуга, клопогон, актеа рацемоза), *Pulsatilla* (пульсатила, вітреніця, сон-трава) у 93 жінок, починаючи з 36-го тижня вагітності; 53 жінки склали основну групу та 40 – групу плацебо. Пацієнтки отримували по 3 гранули зранку та ввечері, при початку пологової діяльності дозу підвищували до 3 гранул кожні 15 хв протягом 2 год. Вірогідно значущих відмінностей в обох групах не виявлено.

## ВИСНОВКИ

Проведений огляд не може рекомендувати нетрадиційну терапію для індукції пологів у якості стандартної терапії, враховуючи недостатню кількість проведених досліджень.

Але все більше жінок отримують гомеопатичні препарати та рефлексотерапію під час вагітності з позитивним ефектом, тому необхідно інформувати та надавати можливість пацієнткам користуватися цими методами для підготовки пологових шляхів та індукції пологів.

## Нетрадиционные методы индукции родов Н.Ю. Богуславская

В статье рассмотрены нетрадиционные методы индукции родов, а именно акупунктура и применение гомеопатических препаратов.

**Ключевые слова:** акупунктура, гомеопатия, индукция, переносимая беременность, роды.

## The complementary methods for induction of labour N.Y. Boguslavskaja

In the article considered complementary methods for induction of labour, namely acupuncture and application of homeopathic preparations.

**Key words:** acupuncture, homeopathy, induction, post-term pregnancy, labour.

## Сведения об авторе

Богуславская Наталья Юрьевна – КЗ «Родильный дом № 5 г. Запорожье, Запорожский государственный медицинский университет, 069035, г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел.: (067) 769-38-33. E-mail: bohoslavskaja@i.ua

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Переносна вагітність» // Наказ МОЗ України від 27.12.2006 року № 901.
2. Жаркин А.Ф., Жаркин Н.А. Рефлексотерапия в акушерстве и гинекологии / А.Ф. Жаркин, Н.А. Жаркин. – Ленинград: Медицина, 1988. – С. 28–30, 82–84.
3. Линде В.А. Гомеопатия в акушерстве и гинекологии. Санкт-Петербург / В.А. Линде. – СПб: Гиппократ, 1997. – С. 62, 75, 88, 179–184.
4. Линде В.А. Чжень-цзю терапия в акушерстве и гинекологии Петербург / В.А. Линде. – СПб: Гиппократ, 2004. – С. 10–12, 17–19.
5. Allaire A.D., Moos M., Wells S.R. Complementary and alternative medicine in pregnancy: a survey of North Carolina nurse-midwives / A.D. Allaire, M. Moos, S.R. Wells // *Obstetrics&Gynecology*. – 2000. – № 95 (1). – P. 19–23.
6. Asher G.N., Coeytaux R.R., Chen W., Reilly A.C., Loh Y.L., Harper T.C. Acupuncture to initiate labor (Acumoms 2): a randomized, sham-controlled clinical trial / G.N. Asher, R.R. Coeytaux, W. Chen, A.C. Reilly, Y.L. Loh, T.C. Harper // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2009. – № 22 (10). – P. 843–848.
7. Beer A.M., Heiliger F. Randomized, double blind trial of *Caulophyllum D4* for induction of labour after premature rupture of membranes at term / A.M. Beer, F. Heiliger // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 1999. – № 59. – P. 431–455.
8. Dorfman P., Lasserre M., Tetau M. Homeopathic preparation for labour: two fold experiment comparing a less widely known therapy with a placebo / P. Dorfman, M. Lasserre, M. Tetau // *Cahiers de Biotherapie*. – 1987. – № 94. – P. 77–81.
9. Eisenberg D.A., Davis R.B., Etnner S.L., Appel S., Wilky S., Van Rompay M. Trends in alternative medi-

- cine use in the United States, 1990–1997: results of a follow up national survey / D.A. Eisenberg, R.B. Davis, S.L. Ettner, S. Appel, S. Wilky, M. Van Rompay // JAMA. – 1998. – № 280. – P. 1569–1575.
10. Fisher P., Ward A. Complementary medicine in Europe / P. Fisher, A. Ward // BMJ. – 1994. – № 309. – P. 107–111.
11. Harper T.C., Coeytaux R.R., Chen W., Campbell K., Kaufman J.S., Moise K.J., et al. A randomized controlled trial of acupuncture for initiation of labor in nulliparous women / T.C. Harper, R.R. Coeytaux, W. Chen, K. Campbell, J.S. Kaufman, K.J. Moise et al // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2006. – № 19 (8). – P. 465–470.
12. Gaudernack L.C., Forbord S., Hole E. Acupuncture administered after spontaneous rupture of membranes at term significantly reduces the length of birth and use of oxytocin. A randomized controlled trial / L.C. Gaudernack, S. Forbord, E. Hole // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2006. – № 85 (11). – P. 1348–1353.
13. Ingram J., Domagala C., Yates S. The effects of shiatsu on post-term pregnancy / J. Ingram, C. Domagala, S. Yates // Complementary Therapies in Medicine. – 2005. – № 13 (1). – P. 11–15.
14. Kubista E., Kucera H. Acupuncture as a method of preparation in obstetrics / E. Kubista, H. Kucera // American Journal of Chinese Medicine. – 1974. – № 2 (3). – P. 283–287.
15. Kubista E., Kucera H., Muller-Tyl E. Initiating contractions of the gravid uterus through electro-acupuncture / E. Kubista, H. Kucera, E. Muller-Tyl // American Journal of Chinese Medicine. – 1975. – № 3 (4). – P. 343–346.
16. MacLennan A.H., Wilson D.H., Taylor A.W. The escalating cost of alternative medicine / A.H. MacLennan, D.H. Wilson, A.W. Taylor // Preventive Medicine. – 2002. – № 35. – P. 166–173.
17. Rabl M., Ahner R., Zaisler H., Husslein P. Acupuncture for cervical ripening and induction of labour at term: a randomised controlled trial / M. Rabl, R. Ahner, H. Zaisler, P. Husslein // Wiener Klinische Wochenschrift. – 2001. – № 113 (23–24). – P. 942–946.
18. Smith C.A., Crowther C.A. Acupuncture for induction of labour / C.A. Smith, C.A. Crowther // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – № 1.
19. Smith C.A., Crowther C.A., Collins C.T., Coyle M.E. Acupuncture to induce labor: a randomized controlled trial / C.A. Smith, C.A. Crowther, C.T. Collins, M.E. Coyle // Obstetrics & Gynecology. – 2008. – № 112 (5). – P. 1067–1074.
20. Smith C.A. Homoeopathy for induction of labour / C.A. Smith // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2003. – № 4.
21. Smith C.A. The influence of acupuncture stimulation on the induction of labour: a randomised controlled trial / C.A. Smith. – Adelaide: Department of Obstetrics and Gynaecology The University of Adelaide, 2000.
22. Tsuei J.T., Lai Y. Induction of labour by acupuncture and electrical stimulation / J.T. Tsuei, Y. Lai // Obstetrics & Gynecology. – 1974. – № 43 (3). – P. 337–342.
23. Tsuei J.T., Lai Y., Sharma S.D. The influence of acupuncture stimulation during pregnancy: the induction and inhibition of labour / J.T. Tsuei, Y. Lai, S.D. Sharma // Obstetrics & Gynecology. – 1977. – № 50. – P. 479–88.
24. Vandenbroucke J.P. Homoeopathy trials: going nowhere. / J.P. Vandenbroucke // Lancet. – 1997. – № 350. – P. 824.

Статья поступила в редакцию 18.06.2013

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### НАТРИЙ ПОМОЖЕТ «ПОЙМАТЬ» РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существующие методы неинвазивной диагностики опухолей молочной железы имеют один существенный изъян - слишком большой процент ложнопозитивных результатов. А новая методика, работу над которой завершают ученые из США, лишена этого недостатка.

Маммография и магнитно-резонансная томография позволяют определить наличие новообразования в груди без забора образца ткани. Однако при определенных условиях (слишком плотная ткань молочных желез, избыточный вес пациентки и другие) точность этих методов исследования снижается и получается замкнутый круг: в подозрительных случаях врач все равно вы-

нужден направлять больную на биопсию.

Американские ученые из университета штата Юта (University of Utah) и университета Бригама Янга (Brigham Young University) усовершенствовали традиционный метод МРТ таким образом, что количество ложнопозитивных и "подозрительных" результатов значительно снизилось.

Новая методика является разновидностью так называемой "натриевой МРТ" - в ее основу положено недавно обнаруженное свойство опухолевых клеток накапливать большее количество натрия по сравнению со здоровыми.

Аппарат, созданный учеными двух университетов, позволяет

получать изображения с исключительно высоким разрешением, которое превышает качество снимков, полученных с помощью более ранних методов натриевой МРТ.

Другим преимуществом нового метода является его скорость - пригодные для диагностики изображения врач получает в течение всего 20 минут.

Метод уже получил высокую оценку врачей-клиницистов, принимавших участие в предварительных испытаниях, хотя до его внедрения в практику пройдет еще некоторое время - авторы метода хотят еще больше повысить его точность.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)



# Застосування біоспорину та інших пробіотиків для профілактики та лікування кандидозів і синдрому подразненого кишечника

С.К. Борщ<sup>1</sup>, Т.Є. Маковська<sup>2</sup>

Централізована міська бактеріологічна лабораторія центральної міської клінічної лікарні, м. Івано-Франківськ  
Головний військово-медичний клінічний Центр «Головний військовий медичний госпіталь», м. Київ

Необхідність корекції мікробіоценозів для профілактики та лікування кандидозів і синдрому подразненого кишечника зумовила мету: визначити вплив біоспорину та інших пробіотичних препаратів на штами грибів роду *Candida*. Визначення чутливості до пробіотичних штамів мікроорганізмів проводили методом дифузії в агар на середовищі Сабуро. У дослідженні визначена чутливість штамів грибів роду *Candida* до пробіотичних штамів *Bacillus subtilis* і *Bacillus licheniformis* біоспорину, *E.coli* M-17 біфіколу, лакторину, *S.boulardii* (Ентеролу-250). На основі чутливості визначені препарати для корекції порушень у складі кишкової мікрофлори під час лікування синдромів і захворювань кишечника.

**Ключові слова:** біоспорин, пробіотики, синдром подразненого кишечника, захворювання кишечника.

Протягом останніх десятиліть патологічні стани, розвиток яких зумовлюють умовно-патогенні мікроорганізми, мають істотне значення у клінічній практиці. Частково це пов'язане з успіхами медицини у лікуванні важких соматичних захворювань і в боротьбі зі збудниками важких інфекційних хвороб. Останнім часом також посилюється інтенсивність впливу на організм людини зовнішніх факторів, що спричинюють імунodefіцитні стани [1]. Імунodefіцити разом із хронічними захворюваннями мають істотне значення в клінічній практиці для розвитку мікозів. Таксономічно гриби є окремим царством (Fungi) в домені еукаріотів (Eucarya). Гриби адаптовані до різних умов зовнішнього середовища і значно поширені в природі. У патології людини можуть мати значення 200 видів. Після потрапляння в організм більшість грибів елімінується і тільки обмежена кількість видів може спричинювати важкі інвазивні інфекції у імуноскомпрометованих осіб. На даний час вважається, що у таких пацієнтів практично будь-який вид грибів може призводити до інвазивного мікозу [5]. До факторів, що також сприяють розвитку дріжджоподібних грибів в організмі людини, відносяться мацерация шкіри, мікротравми, тривалі контакти з сильнодіючими речовинами [1], хірургічні втручання, інфекції різної етіології, тяжкі і тривалі соматичні захворювання, а також цукровий діабет [1, 15]. Тривале застосування антибіотиків при лікуванні запальних процесів різної локалізації, в тому числі у гінекологічній практиці, спричинює колонізацію грибами [18]. Установлення наявності цих факторів має важливе значення для діагностики кандидозів. Виділення грибів із нестерильних локусів організму вимагає комплексного аналізу клінічних і лабораторних даних для оцінювання їхнього клінічного значення, оскільки гриби роду *Candida* входять до складу нормальної мікрофлори людини. Захворювання, збудниками яких є гриби, умовно поділяють на поверхневі, локалізовані, інвазивні і глибокі мікози. У багатьох випадках поверхневі та інвазивні мікози є різними стадіями одного захворювання [1].

Інвазивний кандидоз, як правило, розвивається на фоні колонізації або клінічно вираженої інфекції слизових оболонок і саме із ним пов'язаний важкий перебіг та несприятливі наслідки. *Candida* spp. – це провідна причина мікозів у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку та паренхіматозних органів, у пацієнтів із відділень реанімації та інтенсивної терапії [4]. Протягом останніх трьох десятиліть років реєструють збільшення частоти мікозів у патології дитячого віку. Клінічні прояви спостерігають у 30–33% дітей, що поступають у стаціонар, а серед здорових дітей їх реєструють у 13–16% випадків [2]. За даними міжнародного дослідження SENTRY гриби роду *Candida* є четвертими за значущістю серед збудників нозокоміальних інфекцій в США. Їх випереджають тільки коагулазонегативні стафілококи, золотисті стафілококи і ентерококи [14].

Із 20 видів *Candida* до 90% випадків спричиняють 5 видів: *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krussei*. У ході багатоцентрового дослідження ARTEMIS, що тривало 6,5 року і охопило 134 715 штамів грибів до етіологічних агентів було віднесено ще 11 видів. У цьому дослідженні відзначено зниження ролі *C.albicans* і зростання ролі інших видів, особливо *C.parapsilosis* і *C.tropicalis*, а також більш рідкісних грибів. *C.albicans* є провідним видом, що спричинює інвазивні кандидози. Її роль визначається у 37–70% випадків, що зумовлює необхідність проведення окремих досліджень з етіології кандидозів, а також визначення їхньої чутливості до протигрибкових препаратів [9,11].

За даними дослідження І.В. Виборнова, яке є частиною дослідження ARTEMIS у Санкт-Петербурзі, *C.albicans* становлять 69,7%, *C-non-albicans* – 28,2%, інші види грибів становлять 2,1% всіх виділених із різних органів і систем. Більшість виділених ізолятів *C.albicans* були чутливими до флуконазолу (98,3%), інші види виявилися менш чутливими (64,4%) [10]. Згідно з даними М.А. Шевякова і співавторів більшість збудників кандидозу травного тракту належали до виду *C.albicans* (83%) і були чутливими до флуконазолу (90%). Резистентні і дозозалежні штами виділяли від гематологічних хворих [17]. За даними О.І. Поліщук і співавторів частка виділених у ВІЛ-інфікованих грибів *C.albicans* складала 53,8% загальної кількості, частка *C-non-albicans* складала 50%. Серед них домінували *C.glabrata*. Аналогічний видовий спектр дріжджових грибів, які виділялися в діагностично значущих кількостях у дітей із дисфункціями кишечника, зареєстровано у Києві з 1994–2004 років. Видовий розподіл аналогічний даним О.І. Поліщук і співавторів за виключенням кишечника, у якому в значній кількості ( $10^5$  КУО/г) у деяких пацієнтів виявляли також *Trichosporon cutaneum* і *Geotrichum candidum* [19].

За даними наших досліджень, гриби присутні у 32,0–43,5% пацієнтів із захворюваннями і синдромами кишечника, асоційованими зі змінами його мікрофлори. При цьому гриби роду *Candida* становлять 91,4% виділених

грибів. Гриби інших родів становлять 8,6%: *Geotrichum candidum*, *Aspergillus*, *Sporothrix*. Середній рівень колонізації кишечника пацієнтів грибами становить  $4,2 \pm 0,12 \lg \text{ КУО/г}$  –  $4,6 \pm 0,27 \lg \text{ КУО/г}$  [2]. Виділені із кишечника штами грибів були перевірені на чутливість до протигрибкових засобів. Установлено, що в цілому серед грибів спостерігається високий відсоток резистентних штамів – від  $73,5 \pm 7,57\%$  до амфотерицину до  $33,3 \pm 7,85\%$  до клотримазолу. Чутливість грибів до протигрибкових засобів досить невисока – найбільше штамів чутливі до клотримазолу –  $66,7 \pm 7,85\%$ . Недостатній відсоток штамів грибів проявляє чутливість до ністатину і флуконазолу –  $42,9 \pm 8,37\%$  і  $41,7 \pm 8,22\%$ . Наші дані свідчать про істотну тенденцію збільшення кількості резистентних штамів до ністатину, амфотерицину і флуконазолу. Така картина поширення резистентності до традиційних протигрибкових засобів є однією з причин значної частоти виявлення дріжджоподібних грибів роду *Candida* в кишечнику [3]. Дані Е.А. Федоровської і співавторів свідчать про ще нижчий відсоток дріжджоподібних грибів, чутливих до антимікотичних засобів у пацієнтів із лейкемією. Так, серед штамів *C.albicans*, тільки у 34,4% була виявлена чутливість до ністатину, у 33,3% до клотримазолу, у 27,1% до амфотерицину та у 1,04% до дифлюкану [2]. Про збільшення відсотка стійких до флуконазолу грибів свідчать Д.А.Попов і співавтори. Особливо тривожною дана тенденція є тому, що флуконазол є препаратом першого ряду для лікування кандидозів і кандемій [14]. Отримані дані зумовлюють необхідність пошуку нових протигрибкових засобів та препаратів інших груп (пробіотиків, антисептиків) із фунгіцидними властивостями та визначення можливості їх комбінованого застосування для лікування кандидозу кишечника та інших захворювань і синдромів кишечника, асоційованих із змінами кишкової мікрофлори.

Застосування пробіотиків є найважливішою складовою лікування синдрому подразненого кишечника, антибіотик-асоційованих діарей і захворювань травного тракту (неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона [4]). Позитивний вплив пробіотиків на організм здійснюється завдяки основним властивостям: антагонізму щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, ферментативній, адгезивній і синтезуючій функціям. На даний час з'ясовано, що пробіотики ефективні для лікування і профілактики антибіотик-асоційованої діареї (рівень доказовості А) та зменшують клінічні прояви СПК (рівень доказовості В). Численні мета-аналізи підтвердили роль штамів *Lactobacillus GG*, *S.boulardii*, *E.faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* для лікування діарей різного походження [23].

**Мета дослідження:** на основі встановлення антагоністичної активності пробіотичних штамів мікроорганізмів визначити найбільш ефективні для елімінації грибів пробіотики.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

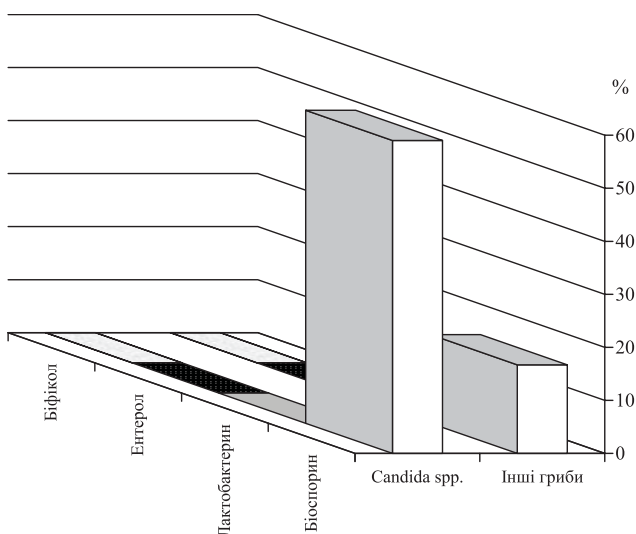
Від 980 пацієнтів із порушенням мікрофлори кишечника виділено, ідентифіковано і досліджено 248 штамів грибів. Ці штами досліджено на чутливість до антагоністичної дії пробіотичних мікроорганізмів *B.subtilis* 3, *B.licheniformis* 31 з препарату біоспорин, *Lactobacillus fermentum* 90 TC-4 (препарат лактобактерин), *Saccharomyces boulardii* (препарат ентерол-250), *Esheria coli M-17* (препарат біфікол) [2–4]. Вивчено *in vitro* антагоністичну активність *Bacillus subtilis* і *Bacillus licheniformis* із препарату біоспорин щодо 79 штамів грибів роду *Candida* і грибів родів *Aspergillus* – 3 штами, *Geotrichum* – 1 штама, *Sporothrix* – 2 штами. Вивчено антагоністичну активність штаму *Lactobacillus fermentum* 90TC-4 із препарату лактобактерин щодо грибів роду *Candida* – 66 штамів, *Aspergillus* – 5 штамів, *Geotrichum* – 2 штами, *Sporothrix* – 1 штама. Досліджено активність штаму саха-

роміцетів *S.boulardii* із ентеролу-250 щодо 23 штамів грибів роду *Candida*. Антагоністичну активність *E.coli M-17* із препарату біфікол вивчено *in vitro* щодо грибів роду *Candida* – 55 штамів, *Aspergillus* – 6 штамів, *Geotrichum* – 2 штами.

Визначення чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до пробіотичних штамів проводили методом відстрочених посівів. Попередньо вирощували культуру пробіотичного штаму з біопрепарату і за допомогою оптичного стандарту виготовляли з неї суспензію концентрації  $10^9 \text{ КУО/мл}$ . На поверхню середовища Сабуро в чашці Петрі петлею діаметром 6 мм наносили 0,01 мл суспензії культури пробіотичного штаму. Засіяні чашки інкубували в термостаті протягом 24 год при  $37^\circ\text{C}$ . Після цього перпендикулярно до лінії посіву пробіотичного штаму петлею того ж діаметра наносили стандартизовані ( $10^9 \text{ КУО/мл}$ ) суспензії тестованих штамів. Культури повторно інкубували в термостаті протягом 24 год за температури  $37^\circ\text{C}$ . Антагоністичну активність пробіотичного штаму оцінювали за величиною зони затримки росту клінічних і пробіотичних штамів. Оцінювання достовірності відмінностей між порівнюваними величинами здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента [2–4].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень встановлено дію пробіотичних штамів мікроорганізмів із препаратів біоспорину, лактобактерину, ентеролу і біфіколу. На основі значень величин зон затримки росту визначено також відсотки клінічних штамів грибів, нечутливих до дії пробіотиків, відсотки штамів із проміжною чутливістю, наявність чутливих до дії кожного препарату штамів. Для обґрунтування переваг щодо призначення конкретних препаратів для елімінації дріжджоподібних грибів враховано величини зон затримки росту мікроорганізмів, а також відсотки клінічних штамів мікроорганізмів, чутливих (зона 10–15 мм) до дії біоспорину, лактобактерину, ентеролу і біфіколу (табл. 1–2). Завдяки своїм бациллярним штамам препарат біоспорин є пробіотиком, спектр дії якого включає гриби. Чутливі штами складають 59,0%. Величини зон затримки росту складають  $10,7 \pm 0,58 \text{ мм}$  у грибів *Candida spp.* і  $9,3 \pm 5,4 \text{ мм}$  щодо інших родів грибів. Він є єдиним пробіотиком серед тестованих мікроорганізмів, який володіє активною антагоністичною



Мал. 1. Чутливість грибів до пробіотичних штамів мікроорганізмів

Розподіл грибів за ступенем чутливості до пробіотичних штамів мікроорганізмів

| Мікроорганізми      | Кількість штамів | Абсолютна кількість чутливих штамів | Відсоток штамів, %         |                                  |                     |                         |
|---------------------|------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
|                     |                  |                                     | Нечутливих штамів (0-4) мм | З проміжною чутливістю (5-10 мм) | Чутливих (10-15 мм) | Високочутливих (>15 мм) |
| Біоспорин           |                  |                                     |                            |                                  |                     |                         |
| <i>Candida spp.</i> | 79               | 46                                  | 18                         | 23,0                             | 33,4                | 25,6                    |
| Інші гриби          | 6                | 0                                   | 66,7                       | 16,7                             | -                   | 16,7                    |
| Лактобактерин       |                  |                                     |                            |                                  |                     |                         |
| <i>Candida spp.</i> | 66               | 0                                   | 100                        | -                                | -                   | -                       |
| Інші гриби          | 8                | 0                                   | 100                        | -                                | -                   | -                       |
| Ентерол             |                  |                                     |                            |                                  |                     |                         |
| <i>Candida spp.</i> | 23               | 0                                   | 100                        | -                                | -                   | -                       |
| Інші гриби          | 3                | 0                                   | 100                        | -                                | -                   | -                       |
| Біфікол             |                  |                                     |                            |                                  |                     |                         |
| <i>Candida spp.</i> | 55               | 0                                   | 100,0                      | -                                | -                   | -                       |
| Інші гриби          | 8                | 0                                   | 83,3                       | 16,7                             | -                   | -                       |

Таблиця 2

Антагоністична активність пробіотичних штамів мікроорганізмів щодо клінічних штамів грибів

| Мікроорганізми                                | Зони затримки росту (мм) |               |          |                               |
|---|--------------------------|---------------|----------|-------------------------------|
|   | Біоспорин                | Лактобактерин | Ентерол  | Біфікол ( <i>E.coli</i> M-17) |
| Гриби   |                          |               |          |                               |
| <i>Candida spp.</i>                           | 10,7±0,58                | 0,9±0,10      | 0,7±0,11 | 1,4±0,24                      |
| Інші гриби                                    | 9,3±5,4                  | 1,1±0,25      | 1,0±0,05 | 1,7±0,72                      |
| Відсоток чутливих та високочутливих штамів, % |                          |               |          |                               |
| <i>Candida spp.</i>                           | 59,0±5,53                | -             | -        | -                             |
| Інші гриби                                    | 16,7±15,23               | -             | -        | -                             |

активністю щодо грибів (мал. 1). На мал. 2 наявний ріст колоній грибів роду *Candida* на середовищі Сабуро. Зображення грибів при забарвленні за Грамом наведено на мал. 3.

За даними О.М. Гринько і співавторів досліджені ними штами баціл проявляли фунгістатичний ефект і мікроорганізми роду *Bacillus* є перспективними щодо включення до складу пробіотичних препаратів, штами яких будуть особливо активними щодо стафілококів, ентерококів і грибів [8]. За нашими даними, таким препаратом є біоспорин, що є активним щодо грибів *Candida* (59,0±5,53% чутливих штамів) і до стафілококів (метицилінчутливих – 75,6±4,53%, метицилінрезистентних – 50,0±20,41%) та ентерококів (66,6±19,24%) [2–4]. Н.О. Савичук рекомендує застосування біоспорину при лікуванні кандидозів порожнини рота у дітей [2]. З цим можна погодитись, оскільки згідно з результатами наших досліджень, штами біоспорину активні як щодо грибів, так і щодо стафілококів і пневмококів (50,0% чутливих штамів) [2].

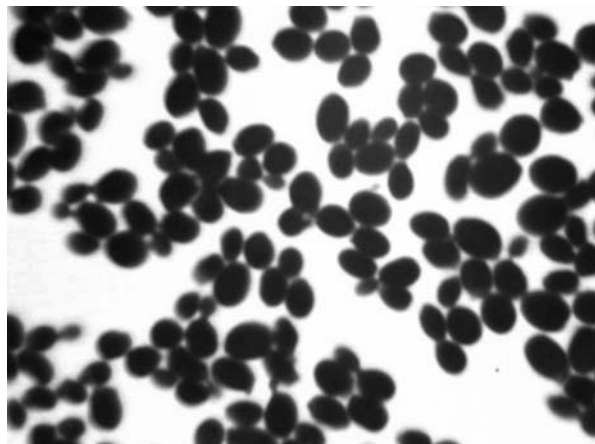
*S.albicans*, за даними Л.Ф. Герасимчик і Т.А. Середи у кишечнику поєднується у асоціаціях із *K. pneumoniae* (1,6–8,4%) і *S.aureus* (2,2–11,0%). У 6,5% досліджених ними випадків склали асоціації усіх наведених мікроор-

ганізмів [9]. За даними наших досліджень, частота виділення стафілококів при кишкових синдромах і захворюваннях складає 16,3±2,66 – 26,4±2,81% при рівні колонізації кишечника 4,8±0,16 – 5,03±0,46 Lg КУО/г [2–4]. При цьому питома вага метицилінрезистентних штамів серед стафілококів ентерального походження складає 30,08%. Найменш успішною виявляється елімінація саме золотистих стафілококів і грибів [4]. Рівень золотистого стафілококу зберігався при застосуванні антибіотиків, в основному ніфураксазиду, на рівні 4,3±0,3 lg КУО/г при частоті висівання 15,4%. При застосуванні антимікотичних засобів щодо грибів, які знаходилися в кишечнику у діагностично значущих кількостях та послідовним застосуванням препаратів біфідо- і лактофлори, відсоток висівання грибів істотно зменшувався з 34,6% до 19,2%, і при порівнянні із контрольною групою таке зменшення було достовірним. При цьому середній рівень зменшувався із 4,6±0,27 lg КУО/г до 4,4±0,41 lg КУО/г [2]. Таке явище можна пояснити значним поширенням та ефективними неспецифічними механізмами адгезії грампозитивних мікроорганізмів. Бактерії і гриби проявляють здатність до формування мікробної біоплівки, що складається із кількох прошарків бактерій,





Мал. 2. Гриби роду *Candida*. Ріст колоній на середовищі Сабуро



Мал. 3. Гриби роду *Candida*. Забарвлення за Грамом

вкритих загальною глікопротеїдною капсулоподібною структурою – глікокаліксом. Глікокалікс ефективно захищає мікроорганізми від гуморальних і клітинних чинників імунітету – фагоцитів, антитіл, комплементу, а також від впливу антибіотиків [4]. Саме біоплівки за даними Національного Інституту здоров'я (НИН) США мають найбільше клінічне значення і обумовлюють більш як 80% інфекцій в організмі людини. У біоплівку можуть активно включатись гриби – не в останню чергу завдяки своїй високій толерантності щодо представників нормомікробіоценозу кишечника та високій здатності до їх утворення. Найбільша здатність до утворення біоплівок зафіксована у представників *C.albicans*, особливо у *C.kruzei* [6]. За нашими даними антагоністами грибів є лише мікроорганізми роду *Bacillus*, але їхня дія послаблюється під впливом кишкової палички. Відомо, що для грибів роду *Candida* характерна властивість мімікрії щодо людських тканин. Таким чином вони зменшують захисну дію імунної системи організму. Кандидози розвиваються як внаслідок інфікування ззовні (що трапляється у дорослому віці нечасто), так і завдяки активації грибів, присутніх у незначній кількості в нормальних мікробіоценозах шкіри і слизових оболонок організму. Їхній інвазивний потенціал є досить слабким, і патогенні властивості проявляються лише після пошкодження слизової оболонки екзогенними чи ендогенними факторами. Таке пошкодження слизової оболонки, як правило, наявне при дисбактеріозах кишечника, спричинених патогенним стафілококом та іншими бактеріями, що пошкоджують слизову. Тому гриби, за нашими даними, є досить частими учасниками асоціацій значущих умовно-патогенних мікроорганізмів. Ураховуючи викладені дані, лікування кандидозів буде успішним лише в разі призначення протигрибкового засобу з урахуванням чутливості штаму та з одночасним усуненням факторів, що пошкоджують слизову оболонку. Тобто, в даному випадку слід досягнути зменшення рівня не тільки грибкових, але й бактеріальних мікробіологічних чинників [18].

Успішний досвід заміни застосування антибіотиків на пробіотики при лікуванні кандидозів, уже частково напрацьований. Як альтернатива антибіотикотерапії нами раніше була вивчена можливість застосування пробіотиків для елімінації патогенної і умовно-патогенної мікрофлори при дисбактеріозі кишечника. Зокрема, встановлена здатність бациллярних пробіотичних препаратів зменшувати надмірний ріст патогенної і умовно-патогенної мікрофлори. При загальному зменшенні клінічних про-

явів, титрів умовно-патогенної мікрофлори частота повторного виділення золотистого стафілококу при застосуванні бациллярних пробіотичних препаратів з послідовним застосуванням препаратів лакто- і/або біфідобактерій становила  $4,9 \pm 0,28$  lg КУО/г при частоті висівання 28,0%. При застосуванні біоспорину відсоток виділення грибів зменшувався із 32,0% до 16,0% (у порівнянні із контрольною групою таке зниження відсотка було достовірним) при рівнях  $4,2 \pm 0,12$  lg КУО/г і  $4,8 \pm 0,53$  lg КУО/г відповідно [2].

При кандидозі кишечника виявляють такі симптоми, як абдомінальний дискомфорт, метеоризм, зміна консистенції і частоти випорожнень, ознаки помірної інтоксикації і тенденцію до загострення алергійних захворювань. При кандидозі органів травлення клінічна картина характеризується абдомінальним больовим синдромом, діареєю, лихоманкою. При ендоскопічному дослідженні виявляють ерозивно-мембранозний коліт. Кандидозний коліт включений в картину кандидосепсису, тобто одночасно спостерігають специфічне ураження легень, шкіри, порожнини рота і стравоходу. Перебіг виразкової хвороби або виразкового коліту теж може ускладнитися кандидозом. При цьому інвазія псевдомонією проходить в ділянках кишечника, де епітелізованих внаслідок основного захворювання. Терапія кандидозу кишечника має на меті зменшення кількості грибів. Основний критерій ефективності лікування – зникнення симптомів, що турбують хворого і нормалізація кількості грибів згідно з результатами бактеріологічного дослідження [2].

Важливим фактором, що сприяє розвитку кандидозу, є цукровий діабет. За наявності грибів будь-якої локалізації слід проводити лабораторні дослідження з метою виявлення цукрового діабету, оскільки колонізація грибами є одним із частих, в тому числі ранніх, симптомів розвитку цього захворювання. Інші причини кандидозів – ендокринологічні захворювання, гіповітамінози, хвороби системи крові, туберкульоз. Розвитку кандидозів у дітей першого року життя сприяють також часті зригування із закидом кислого вмісту шлунка в порожнину рота. Кандидоз слизової оболонки формується у порожнині рота і статевих органів та поєднується із кандидозом кишечника.

Важливим принципом лікування є застосування пробіотиків у якості засобів для лікування кандидозів. Лікування кандидозів із використанням пробіотичних препаратів особливо актуальне у тих випадках, коли використання антимікотичних засобів небажане або можливість їх застосування проблематична:

1) при захворюваннях кишечника та інших органів із помірними клінічними проявами, які мікробіологічно проявляються як достатньо високим, так і низьким рівнем колонізації кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами, в тому числі грибами;

2) при полірезистентності грибів до протигрибкових засобів, особливо це стосується *C-non-albicans*, де відсоток чутливих штамів є дуже низьким;

3) при алергійних реакціях на протигрибкові препарати;

4) за наявності у препаратів побічних дій, які не дозволяють застосувати деякі антимікотичні засоби у вагітних, дітей і пацієнтів із певною патологією.

Препарат біоспорин згідно із інструкцією можна застосовувати у стоматологічній практиці: при хронічному рецидивному стоматиті у дітей; у гінекологічній практиці: при вульвовагінальному кандидозі у жінок репродуктивного віку, в тому числі вагітних; при бактеріальному вагінозі (з метою реабілітації після закінчення курсу антибактеріальної терапії); для профілактики гнійно-септичних ускладнень у післяопераційний період, а також для лікування та реабілітації пацієнтів після гострих кишкових інфекцій, з метою відновлення мікрофлори кишечника. Введення препаратної мікрофлори обов'язкове – вона конкурує за сайти адгезії пристінкового мікробіотопу, що зменшує можливість прикріплення патогенів. Пробиотична терапія ефективна для лікування гастроінтестинального тракту і скорочує тривалість колонізації [26].

Ефект пробиотиків для скорочення тривалості діарей за кордоном був достовірно доведений при застосуванні штамів *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus faecium* SF68 та традиційних видів лактобацил. Численні мета-аналізи підтвердили роль таких пробиотиків, як *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* для профілактики антибіотик-асоційованих діарей [24, 25]. Вони знижують ризик її виникнення на 52% (рівень доказовості А), найкращі результати досягаються при призначенні протягом 72 год після початку антибактеріальної терапії. Терапія пробиотиками за будь-якої етіології діареї знижує її тривалість (на 30 год). У пацієнтів із синдромом подразненого кишечника терапія пробиотиками знижує інтенсивність больового синдрому і явища метеоризму (рівень доказовості В) [23]. На 15-у Об'єднаному Європейському тижні Гастроентерологів в 2007 році в Парижі і 16 Об'єднаному Європейському тижні Гастроентерологів в 2008 році у Відні основна увага була прикута до можливих патогенетичних ланок розвитку синдрому подразненого кишечника. Визнано важливим стан кишкової мікрофлори при даному синдромі, а також активно обговорювались можливості впливу на мікрофлору кишечника пробиотиками для оптимізації лікування [21, 22]. Зокрема, J.Semianow-Wejchert і співавтори (Польща) серед досліджених пацієнтів із синдромом подразненого кишечника у 33,3% випадків знайшли у сироватці крові антитіла до *Saccharomyces cerevisiae*, у 36,8% антитіла до грибів роду *Candida*, а у 26,3% – грибкову колонізацію травного тракту, через що зазначали можливу роль грибкової інфекції в етіології синдрому подразненого кишечника. Підвищений титр антитіл до грибів роду *Candida* був виявлений також S.C. Ligaarden і співавторами [26].

Дослідження мікрофлори вмісту товстої кишки як діагностичне дослідження і призначення пробиотиків передбачене у Тимчасових галузевих уніфікованих стандартах медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню, за-

тверджених наказом МОЗ від 27.07.1998 року № 226, у нормативах надання медичної допомоги дорослому населенню у амбулаторно-поліклінічних закладах (наказ МОЗ від 28.12.2002 № 507), у протоколах лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ № 471 від 10.08.2007 року) і передбачено при диспансерному спостереженні за хворими гастроентерологічного профілю (наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 року) [12]. Згідно з наказом № 803 від 10.12.2007 року «Про внесення змін до наказу МОЗ від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» пробиотики при кишкових інфекціях можуть застосовуватись як самостійні препарати етіотропної терапії (якщо призначення антибактеріальної терапії не показано) чи у якості допоміжних препаратів під час її проведення.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації гастроентерологів, наведеному у керівництві «Probiotics and prebiotics» 2008 року і міжнародному керівництві з діагностики і лікування запальних захворювань кишечника «Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD», опублікованому в 2010 році, пробиотиками вважають живі організми, які в адекватній кількості покращують здоров'я організму господаря. Штами, включені у пробиотичні препарати, повинні відповідати вимогам безпеки для здоров'я людини. Вони мають виявляти антагоністичні властивості до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, здатність до засвоєння широкого спектра нутрієнтів, наявність адгезивної активності до клітин епітелію призначеного мікробіотопу [20].

Отже, встановлено, що для лікування кандидозу можна використовувати біоспорин. Для кращого ефекту за наявності великої кількості грибів можна використати послідовно антимікотичний препарат після визначення чутливості до протигрибкових препаратів та біоспорин. Біоспорин також можна застосовувати самостійно у якості пробиотика із протигрибковою активністю. Нами встановлено при попередніх дослідженнях, що одночасне із біоспорином застосування інших пробиотиків небажане через біологічну несумісність [4]. Наступним етапом в лікуванні повинне бути вживання необхідних пробиотичних препаратів із вмістом нормофлори. Серед них слід надавати перевагу препаратам із штамом *B.bifidum* (біфідумбактерин, біфідумбактерин форте), оскільки екзосометаболіти даного штаму знижують антилізоцимну активність грибів роду *Candida* (у 66,7% штамів) і їх здатність до плівкоутворення (у 83,3% штамів) [6]. Такий етап сприятиме підвищенню ефективності лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Бациллярні штами препарату біоспорин проявляють у цілому вищу антагоністичну активність щодо грибів, ніж інші пробиотичні штами. Тому для елімінації грибів слід надавати перевагу біоспориному перед лактобактерином, біфіколом і ентеролом і застосовувати його як самостійний чи допоміжний препарат для лікування кандидозів.

**Перспективи подальших досліджень в даному напрямку.** Дослідження пробиотиків зі штамми мікроорганізмів різної таксономічної належності з метою корекції мікробіоценозів, визначення можливості комбінованого застосування антимікотичних і антисептичних засобів, бациллярних та інших пробиотичних препаратів, фітопрепаратів і бактеріофагів для покращання ефективності лікування синдромів і захворювань кишечника.

**Применение биоспорина и других пробиотиков для профилактики и лечения кандидозов и синдрома раздраженного кишечника**  
**С.К. Борщ, Т.Е. Маковская**

**The use biosporin and another probiotics for prophylactic and treatment candidiasis and irritable bowel syndrome**  
**S.K. Borshch, T.E. Makovskaya**

Необходимость коррекции микробиоценозов для профилактики и лечения кандидозов и синдрома раздраженного кишечника обусловила цель: определить влияние биоспорина и других пробиотических препаратов на штаммы грибов рода *Candida*. Определение чувствительности к пробиотическим штаммам микроорганизмов проводили методом диффузии в агар на среде Сабуро. В исследовании определена чувствительность штаммов грибов рода *Candida* к пробиотическим штаммам *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* биоспорина, *E.coli* M-17 бификола, лактосодержащего препарата лактобактерина, *S.boulardii* (Энтерола-250). На основании чувствительности определены препараты для коррекции нарушений в составе кишечной микрофлоры при лечении синдромов и заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** биоспорин, пробиотики, синдром раздраженного кишечника, заболевания кишечника.

The necessary of correction microbiocenosis for prophylactic and treatment candidiasis and irritable bowel syndrome it caused the aim: to determine the possibilities of using biosporin and another probiotics. The determination of microbial sensitivity to biosporin and probiotics by diffusion method in Saburo Agar were conducted. As the results of this sensitivity for bacillas strains (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*) in medicine biosporin, *E.coli* M-17 in medicine bicol, medicine with lactobacillus and *S.boulardii* in medicine Enterol-250 are determined. As the results of sensitivity that can be used for prophylactic dysfunctions in composition intestinal microflora in the therapy candidiasis and irritable bowel syndrome.

**Key words:** biosporin, probiotics, candidiasis, irritable bowel syndrome, intestinal diseases.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Білко І.П. Мікологія глибоких мікозів і псевдомікозів у людини. – Севастополь: Рібест, 2007. – 72 с.
2. Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кандидозу кишечника // Ліки України. – 2011. – № 3 (149). – С. 116–122.
3. Борщ С.К. Комбіноване застосування протигрибкових засобів і пробіотиків у комбустології для лікування та профілактики кандидозів і синдрому подразненого кишечника / С.К. Борщ, Т.Р. Масляк // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4 (60). – С. 30–39.
4. Борщ С.К. Комбінована терапія порушень мікробіоценозів для профілактики та лікування синдрому подразненого кишечника та інших захворювань / С.К. Борщ // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2. – С. 75–83.
5. Веселов А.В. Эмпирическая, превентивная и профилактическая терапия инвазивных микозов: современное состояние // Клин.микробиол.антимикроб.химиотер. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 286–301.
6. Вальшев А.В., Вальшева И.В., Гейде И.В. Образование биопленок фекальными штаммами энтеробактерий и дрожжевых грибов рода *Candida* // Журн.микробиол. – 2009. – № 4. – С. 44–46.
7. Видовий склад дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих / О.І. Поліщук, О.В. Покас, Ж.Є. В'ялик [та ін.] // Мікробіол.журн. – 2007. – № 4. – С. 3–9.
8. Выделение и изучение перспективного пробиотического штамма спорообразующих бактерий рода *Bacillus* / О.М. Гринько, В.В. Зверев, А.А. Калошин [и др.] // Журн.микробиол. – 2009. – № 3. – С. 85–89.
9. Герасимчик Л.Ф., Середа Т.А. Роль *Candida* spp. в развитии дисбиоза кишечника у амбулаторных больных с патологией желудочно-кишечного тракта // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – № 2. – С. 29–30.
10. Можина Т.Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008) // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1. – С. 5–13.
11. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 року «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
12. Наказ МОЗ України № 1051 від 28.13.2009 року «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю».
13. Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Влияние бифидобактерий на антилизоцимную активность микроорганизмов и их способность к пленкообразованию // Журн. микробиол. – 2009. – № 4. – С. 46–49.
14. Попов Д.А., Белобородова Н.А., Седракин А.Р. Проблема послеоперационных кандемий у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 3. – С. 52–56.
15. Сидоренко С.В. Эпидемиология микозов и чувствительность их возбудителей к антимикотикам // Антибиотики и химиотерапия. – 2007. – Т. 52, № 4–5. – С. 3–11.
16. Характеристика дрожжей, выделенных от больных лейкемией / Е.А. Федоровская, А.П. Рыбальская, Н.К. Скачкова [и др.] // Мікробіол. журн. – 2008. –Т. 70, № 4. – С. 18–24.
17. Характеристика *Candida* spp., выделенных от пациентов с кандидозом пищеварительного тракта / М.А. Шевяков, Т.С. Богомолова, Л.А. Пестова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 101.
18. Цыганенко А.Я., Конь Е.В. Использование методов кластерного анализа для оценки чувствительности к антибиотикам возбудителей воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов // Мікробіол. журн. – 2007. – Т. 69, № 4. – С. 45–53.
19. Чутливість до антимікотиків дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих / О.І. Поліщук, О.В. Покас, Ж.Є. В'ялик [та ін.] // Мікробіологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 37.
20. Фадеенко Г.Д. Нарушение кишечного микробиоценоза и его коррекция при воспалительных заболеваниях кишечника на основе доказатель-
- ной медицины // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 127–132.
21. Шептуллин А.А., Курбатова А.А. Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007) // РЖГТК. – 2008. – № 1. – С. 73–77.
22. Шептуллин А.А., Кучумова С.Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, Вена, 2008) // РЖГТК. – 2009. – № 4. – С. 81–85.
23. Teitelbaum J.E. Probiotics and Treatment of Infectious Diarrhea // *Pediatr.Infect.Dis.J.* – 2005. – № 24 (3). – P. 267–268.
24. De Vrese M., Marteau P.R. Probiotic and prebiotics: effect on diarrhea // *J. nutr.* – 2007. Mar. – Vol. 137 (3). – P. 803–811.
25. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2005. – № 22 – P. 365–372.
26. Zwolinska-Wcislo M., Brzozowski T., Mach T. et al. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Nov; 57 Suppl 9. – P. 35–49.

Статья поступила в редакцию 14.09.2013



# Показатели гемостаза после кесарева сечения в группах риска при применении низкомолекулярных гепаринов и нестероидных противовоспалительных препаратов

**В.Ф. Нагорная, Р.И. Гонга, Т.Г. Бощенко**

Одесский национальный медицинский университет  
Одесский областной перинатальный центр

Проанализирована динамика показателей гемостазиограмм, доступных для выполнения в родовспомогательных учреждениях II–III уровня, у 100 беременных групп среднего и высокого риска по тромбообразованию, родоразрешенных путем кесарева сечения, получавших бемипарин и нестероидные противовоспалительные средства в послеоперационный период. Отмечены значительные изменения показателей в послеоперационный период, свидетельствующие о гиперкоагуляции, сохраняющейся к 5–7-м суткам (дни выписки из стационара) и требующей продолжения корригирующей терапии в амбулаторных условиях. Осложнений в виде повышенной кровоточивости не наблюдалось.

**Ключевые слова:** беременность, система гемостаза.

Снижение уровня смертности от кровотечений, сепсиса, преэклампсии в последние годы сопровождается увеличением числа фатальных тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА), а в структуре перинатальной заболеваемости значительно увеличилось число нефатальных тромботических осложнений (илеофemorальный тромбоз, тромбоз вен нижних конечностей) [1–3].

Частота послеродовых тромбофлебитов исчисляется различными авторами от 0,2% до 2,5%. По секционным данным, тромбоэмболические осложнения в послеоперационный период наблюдаются в 22,4–23,1% (Д.П.Павловский, 1963, 1973). В Европе частота тромбоэмболизма у беременных составляет 0,5–1%, тромбоза глубоких вен у беременных 0,76–1,72:1000 [2]. Фатальная ТЭЛА остается ведущей причиной материнской смертности в экономически развитых странах, составляя 2,8–9,2% в структуре материнской смертности, увеличивается до 16% после операции у больных гинекологического и общехирургического профиля.

Авторы всех отечественных и зарубежных публикаций особый акцент делают на кесарево сечение, при котором фатальные тромбоэмболические осложнения все чаще называют в числе наиболее распространенных причин материнской смертности (до 3%). Профилактика уменьшает риск ТЭЛА в 4,95, а летальность – в 15 раз [4].

Основные причины тромбообразования сформулированы в классической триаде Вирхова: гиперкоагуляция; венозный стаз; повреждение сосудистой стенки.

Первые два момента присутствуют при физиологической беременности как защитные или компенсаторные. Изменения в системе гемостаза, которые носят характер гиперкоагуляции, нарастают к моменту родов и направлены на остановку кровотечения из сосудов плацентарной площадки. Активность свертывающей системы в области плацентарной площадки в десятки раз выше, чем в периферическом кровотоке.

Венозный стаз как классический пусковой момент тромбообразования возникает во время беременности не только при венозной недостаточности в связи с варикозной болезнью, но и с изменениями, направленными на обеспечение беременности и увеличение объема циркулируемой крови [1]. Компенсаторный стаз крови в нижних конечностях для разгрузки работы сердца (клинически: отеки нижних конечностей), давление большой беременной матки на крупные сосуды брюшной полости, малого таза обеспечивают стаз крови при физиологической беременности. Усугубляется это состояние малоподвижным образом жизни, операционной травмой. Повреждение сосудистой стенки во время беременности – это не только прямое повреждение сосуда, но повреждение эндотелия – дисфункция эндотелия, эндотелиоз, который лежит в основе преэклампсии и коррелирует со степенью ее тяжести. Можно предположить, кроме преэклампсии, целый ряд других патологических состояний, сопровождающихся повреждением эндотелия, спазмом сосудов.

Риск тромбоэмболических осложнений резко усиливается у беременных, родоразрешенных путем кесарева сечения. Частота этих осложнений увеличивается в 3–6 раз по сравнению с родами через естественные родовые пути [3].

Существующий на сегодняшний день перечень факторов риска можно дополнить новыми, исходя из патогенеза тромбообразования и тромбогенеза [5]. Так, дополнительными факторами, которые следует учитывать, могут быть: преэклампсия; применение стероидных гормонов на прегравидарном этапе и во время беременности; гепатиты; Rh-конфликт; применение гемостатиков во время беременности; перинатальные инфекции; сердечная недостаточность, нарушение ритма; все операции и манипуляции на матке (кесарево сечение, массаж матки, выскабливание); антифосфолипидный синдром; курение; варикозная болезнь; генетические нарушения.

В системе гемостаза существует диалектическое единство факторов с разнонаправленными функциями, которые при меняющихся условиях обеспечивают крови жидкое состояние и текучесть. Но появление факторов риска, нарастание их числа у конкретной пациентки нарушает это равновесие и приводит или к кровотечению, или к тромбозу [6].

Проведенное нами ранее ретроспективное рандомизированное исследование 500 пациенток в областном перинатальном центре показало, что наиболее частыми факторами риска являются курение (28,4%), прием эстрогенов перед беременностью (26,4%), семейный анамнез тромбозов (27,6%).

Для предупреждения тромбообразования в настоящее время применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ), антиагреганты.

**Цель исследования:** проанализировать динамику показателей гемостаза у беременных разных групп риска, родо-

разрешенных путем операции кесарева сечения, получавших для тромбопрофилактики НМГ и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Одесского областного перинатального центра. Обследованы 100 беременных, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, разделенных по степени риска тромбообразования на 2 группы: группа среднего (ГСР, n=60) и группа высокого риска (ГВР, n=40) в возрасте от 21 до 41 года. Контрольную группу составили 10 небеременных практически здоровых женщин в возрасте 25–30 лет в I фазе менструального цикла.

Клиническая характеристика наблюдаемых: семейный анамнез тромбозов отмечен у 9% (12,5% в ГВР и 6,7% – в ГСР); у 8% – внутриутробная гибель плода (соответственно 17,5% и 1,7%); высокий паритет у 15% (ГВР – 22,5%, ГСР – 10%); повторные спонтанные аборт у 4% (только ГВР); длительный постельный режим у 21% (37,5% и 10%); прием гемостатиков во время беременности у 11% (22,5% – в ГВР, 3,3% – в ГСР); антикоагулянтная терапия во время беременности у 1% (2,5% – в ГВР); гормональная контрацепция у 10% (7,5% – в ГВР, 11,7% – в ГСР); ожирение у 29% (40% – в ГВР и 21,7% – в ГСР); варикозная болезнь у 8% (15% – в ГВР и 3,3% – в ГСР); преэклампсия у 16% (27,5% – в ГВР и 8,3% – в ГСР); сердечная недостаточность 2% (5% – в ГВР); нарушение ритма у 2% (5% – в ГВР); легочная гипертензия у 1% (2,5% – в ГВР); сочетание гестоз, курение, ожирение, у 21% – в ГВР; ургентная операция в сочетании с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, курение, инфицирование – 4% (10% – в ГВР); ургентная операция, варикозная болезнь и гестоз у 2% (5% – в ГВР); более 4 факторов риска у 7% (17,5% – в ГВР). Статистически значимые различия выявлены при сравнении следующих факторов риска: внутриутробная гибель плода ( $\chi^2=6,17$ ,  $p=0,01$ ), длительный постельный режим ( $\chi^2=9,35$ ,  $p=0,002$ ), прием гемостатиков при беременности ( $\chi^2=7,15$ ,  $p=0,008$ ), варикозная болезнь ( $\chi^2=4,96$ ,  $p=0,03$ ), гестоз ( $\chi^2=5,21$ ,  $p=0,02$ ), более 4 факторов риска ( $\chi^2=8,76$ ,  $p=0,03$ ).

В ГВР значительно чаще ( $\chi^2=5,54$ ,  $p=0,02$ ) выполняли ургентные операции (соответственно 50% и 25%), расширялся объем операций (n=5,  $\chi^2=5,48$ ,  $p=0,02$ ) – у 12,5% пациенток. Чаще производились гемотрансфузии (2,5% – в ГВР и 1,7% – в ГСР).

И в одной, и в другой группах, часто встречалось мало- и многоводие (ГВР, n=20–50%, ГСР, n=21–35%), нарушение кровообращения в плаценте (n=4–10% и n=2–3,35%), операция как травматичная оценена у 1 пациентки ГВР (2,5%) и у 1 – из ГСР (1,7%).

Отдельно проводили статистический анализ в возрастных группах до 30 лет, 31–35, 36–40 и более 40 лет. Отмечено статистически значимое увеличение продолжительности операции у пациенток двух возрастных групп 36–40 и старше 40 лет. В группе старше 40 лет – статистически достоверное увеличение кровопотери. Возрастная группа 36–40 лет и старше 40 лет включена в группу высокого риска по развитию тромбоэмболических осложнений.

Исходя из значимости факторов риска для возможных осложнений в обеих группах для их профилактики назначали бемипарин – НМГ последнего поколения, рекомендуемый для послеоперационного старта. В ГСР его вводили в дозе 2500 ЕД, в ГВР – 3500 ЕД. Препарат вводили 1 раз в сутки в течение 5–7 сут пребывания больной в стационаре.

В целях обезболивания в обеих группах использован НПВП – дексалгин (декскетопрофен), который назначали по 50 мг (2 мл) подкожно 2 раза в сутки через 12 ч после операции и в течение 2–3 дней. Назначение дексалгина проводили для обеспечения достаточной анальгезии в послеопера-

ционный период (боль – спазм сосудов – повышение риска тромбообразования) и для прерывания каскада тромбообразования, который начинается как физиологический с образованием тромботической и фибриновой пробки сразу после травмы сосуда для обеспечения гемостаза в ране, но может перейти в патологический при наличии факторов риска. Как и другие НПВП дексалгин тормозит агрегацию тромбоцитов, не влияет на количество тромбоцитов. Применение НПВП после хирургически вмешательств в силу их тромбоцитарной активности теоретически может повысить риск кровотечений, однако доказательная база повышения частоты кровотечений отсутствует.

У 65% пациенток операция выполнена под эпидуральной анальгезией, продленной анестезии не было ни у одной больной.

Систему гемостаза в послеоперационный период оценивали по следующим клиническим и параклиническим показателям: характер течения послеоперационного периода до дня выписки (5–7 сут), кровотечение из раны, из половых путей, репарация раны; кровотечения внутрибрюшные; кровотечения в месте инъекций; общеклинические параметры послеоперационного периода после кесарева сечения (температура тела, сокращения матки, функция пищеварительного тракта, лактация); содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов; гематокрит; содержание тромбоцитов, фибриногена; протромбиновый индекс; время рекальцификации; международное нормализованное соотношение; время свертывания крови.

Исследования проводили накануне операции, в 1, 3, 5, 7-е сутки после операции.

Статистическую обработку проводили с помощью программного комплекса Mikrosoft office, Excel 2003 (Mikrosoft Corporation, США). Для визуализации результатов и проведения контрольных расчетов использовали программный комплекс STATISTICA 8.0 (Stat Soft Jnc. США). Выборки по каждому количественному признаку предварительно проверяли на нормальность (коэффициент вариации, критерий согласия Колмогорова–Смирнова) и равномерность дисперсий (критерии Фишера).

Проверку однородности исходных количественных данных проводили с использованием непараметрического критерия Крускала–Уоллиса в результате негауссовского характера распределения соответствующих вариационных рядов. Проверку однородности исходных порядковых величин проводили на основе критерия Фишера для соответствующих таблиц сопряженности.

Парное сравнение большинства количественных показателей проводили с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок или критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок.

В случае гауссовского распределения признака применяли соответствующий тест Стьюдента. Для всех тестов, если другое не отражено в тексте, уровень значимости принимали равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ количества тромбоцитов (КТ) в группах среднего и высокого риска в послеоперационный период после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВС приведен в табл. 1.

В обеих группах отмечены разнонаправленные изменения показателя после операции:

- ГСР – снижение показателя у 53% (группа В);
- повышение у 28,4% (группа А);
- стабильные показатели у 18,6%;
- ГВР – снижение показателя у 61,4% (группа В);
- повышение у 18,5% (группа А);
- стабильные показатели – 20,1%.

Количество тромбоцитов у пациенток после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВП (тыс./мл)

| № | Группы            | ГСР        |  |            |   | № | ГВР        |  |            |   | Старше 35 лет   |  |
|---|-------------------|------------|--|------------|---|---|------------|--|------------|---|-----------------|--|
|   |                   | Группа А   | Досто-<br>верность                                 | Группа В   | Досто-<br>верность                                |   | Группа А↓  | Досто-<br>верность                                 | Группа В↑  | Досто-<br>верность                                | Показа-<br>тель | Досто-<br>верность                                 |
| 1 | Небере-<br>менные | 256,0±7,8  |  | 256,0±7,8  |   | 1 | 256,0±7,6  |  | 256,9±7,8  |   | 256,0±7,8       |  |
| 2 | До<br>операции    | 274,5±11,2 | p <sub>1-2</sub> >0,05                             | 274,5±11,2 | p <sup>1-2</sup> >0,05                            | 2 | 294,5±11,2 | p <sub>1-2</sub> <0,001                            | 274,5±11,2 | p <sub>1-2</sub> >0,05                            | 301,5±11,2      | p <sub>1-2</sub> <0,001                            |
| 3 | К/С<br>1-е сутки  | 231,1±6,7  | p <sub>1-3</sub> <0,001<br>p <sub>2-3</sub> <0,001 | 320,4±8,9  | p <sub>2-3</sub> <0,001                           | 3 | 213,1±8,2  | p <sub>2-3</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> <0,001 | 340,5±20,1 | p <sub>2-3</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> >0,05 | 214,0±25,3      | p <sub>2-3</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> <0,001 |
| 4 | -/<br>3-и сутки   | 186,7±7,5  | p <sub>2-4</sub> <0,001                            | 330,5±12,3 | p <sub>2-4</sub> <0,001                           | 4 | 194,1±5,7  | p <sub>2-4</sub> <0,001                            | 360,6±25,7 | p <sub>2-4</sub> <0,001<br>p <sub>3-4</sub> >0,05 | 178,7±19,8      | p <sub>2-4</sub> <0,001<br>p <sub>3-4</sub> >0,05  |
| 5 | -/<br>5-е сутки   | 202,4±9,2  | p <sub>3-5</sub> >0,05<br>p <sub>1-5</sub> <0,001  | 297,1±14,7 | p <sub>1-5</sub> <0,001<br>p <sub>2-5</sub> >0,05 | 5 | 220,0±7,8  | p <sub>2-3</sub> <0,001<br>p <sub>2-5</sub> <0,001 | 310,4±12,4 | p <sub>2-5</sub> <0,001<br>p <sub>4-5</sub> >0,05 | 251,7±16,0      | p <sub>4-5</sub> <0,001<br>p <sub>2-5</sub> <0,001 |
| 6 | -/<br>7-е сутки   |            | p <sub>2-5</sub> <0,001                            |            |   | 6 |            | p <sub>1-5</sub> <0,001                            | 281,7±13,5 |   | 248,7±20,3      | p <sub>2-6</sub> <0,001<br>p <sub>1-6</sub> >0,05  |

Таблица 2

Концентрация фибриногена у пациенток после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВС (г/л)

| № | Группы                               | ГСР      |  |          |  | № | ГВР      |   |          |  | Старше 35 лет |                         |
|---|--------------------------------------|----------|--|----------|--|---|----------|---|----------|--|---------------|-------------------------|
|   |                                      | Группа А | Досто-<br>верность                                 | Группа В | Досто-<br>верность                               |   | Группа А | Досто-<br>верность                                | Группа В | Досто-<br>верность                                 | Показатель    | Досто-<br>верность      |
| 1 | Небеременные                         | 4278±137 | p <sub>4-6</sub> <0,001                            | 4278±137 |  | 1 | 4278±197 |   | 4278±197 |  | 4278±197      |                         |
| 2 | Физиологи-<br>ческая<br>беременность | 4568±121 | p <sub>1-2</sub> <0,001                            | 4568±121 | p <sub>3-4</sub> >0,05                           | 2 | 4568±121 | p <sub>1-2</sub> >0,05                            | 4568±121 | p <sub>1-2</sub> >0,05                             | 4568±121      |                         |
| 3 | КС 1-е сутки                         | 4054±110 | p <sub>2-3</sub> <0,001                            | 5067±97  | p <sub>2-3</sub> <0,001                          | 3 | 4039±102 | p <sub>2-3</sub> <0,05                            | 4076±118 | p <sub>2-3</sub> >0,001                            | 3699±170      | p <sub>2-3</sub> <0,001 |
| 4 | -/ 3-и сутки                         | 4007±111 | p <sub>3-4</sub> >0,05<br>p <sub>2-4</sub> <0,001  | 4814±110 | p <sub>2-4</sub> >0,05                           | 4 | 4617±96  | p <sub>3-4</sub> <0,001                           | 3500±137 | p <sub>3-4</sub> >0,001<br>p <sub>2-4</sub> >0,001 | 4070±790      |                         |
| 5 | -/ 5-е сутки                         | 3404±111 | p <sub>2-5</sub> <0,001<br>p <sub>1-5</sub> <0,001 | 4812±117 | p <sub>4-5</sub> >0,05<br>p <sub>2-5</sub> >0,05 | 5 | 4819±114 | p <sub>2-5</sub> <0,001                           | 3220±121 | p <sub>1-5</sub> >0,001<br>p <sub>2-5</sub> >0,001 | 4514±1492     | p <sub>2-6</sub> >0,05  |
| 6 | -/ 7-е сутки                         | -        | -  |          | p <sub>1-5</sub> <0,001                          | 6 | 4804±121 | p <sub>2-6</sub> <0,05<br>p <sub>1-6</sub> <0,001 | 3202±116 | p <sub>1-6</sub> >0,001<br>p <sub>2-6</sub> >0,001 |               |                         |

ГСР – нет статистически достоверной разницы между КТ в конце беременности и небеременными (не исключено за счет выраженной дисперсии), так как при индивидуальном анализе у подавляющего большинства беременных отмечено повышение показателя:

- у 53% пациенток в 1-е сутки после операции отмечено снижение КТ (p>0,001), нарастающее к 3-м суткам;

- на 5-е сутки отмечена тенденция к повышению КТ (p>0,05);

- к моменту выписки (5–7-е сутки) сохраняется низкое КТ, с высокой степенью достоверности (p>0,001), отличающееся от КТ до операции и от КТ у небеременных;

- у 28,4% пациенток из ГСР отмечено достоверное (p>0,001) повышение КТ с 1-х до 7-х суток;

- к моменту выписки КТ достоверно (p>0,01) отличалось как от дооперационного показателя, так и от КТ у небеременных.

ГВР – отмечено достоверное увеличение показателя (p<0,01) в конце беременности у 18,5%;

- у 61,4% констатируется снижение КТ, у 18,5% – повышение, у 20,1% – он не изменился в послеоперационный период;
- изменение показателя начинается с 1-х суток после операции, усугубляется к 5-м суткам;

- не отмечено нормализации (p<0,01) относительно дооперационного показателя и у небеременных к моменту выписки;

- наиболее существенные изменения отмечены в возрастной группе после 40 лет, где уменьшение КТ наиболее существенное (на 20,5%).

Следует отметить, что как повышение, так и снижение КТ, является маркером гиперкоагуляции сразу после операции для образования тромботической пробки для обеспечения гемостаза, которая может превратиться в каскад тромбообразования с потреблением тромбоцитов при воздействии факторов риска.

Концентрация фибриногена у пациента после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВП приведена в табл. 2.

В ГСР и ГВР отмечены изменения, аналогичные изменениям количества тромбоцитов, выделены 3 группы: снижение (группа А), повышение (группа В) и стабильные:

- к концу беременности отмечено достоверное увеличение концентрации фибриногена (КФ) (p>0,001) по сравнению с небеременными;

- в 1-е сутки отмечено достоверное снижение КФ (p>0,001) у 46,25%, повышение – у 26,25% (p>0,05) и стабильные показатели – у 25,5% пациенток ГСР;

- у 85,1% ГВР отмечено достоверное снижение показателя;

- наметившиеся изменения показателя КФ в 1-е сутки, достоверно нарастают к 5–7-м суткам в ГСР и ГВР у пациенток с исходным повышением КФ.

**ГСР:**

- группа А (46,25%; n=37) отмечается достоверное снижение фибриногена с 1-х суток, достигая максимума к 5-м суткам, к моменту выписки достоверно с высокой степенью отличается от исходных показателей, но ни у одной больной они не вышли в диапазон показателей до операции и в диапазон небеременных.

- группа В (n=21; 26,25%) отмечается достоверное повышение показателей КФ с 1-х суток до 3-х суток, у этих



Таблица 3

Время свертывания крови у пациенток после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВС (с)

| № | Группа                       | ГСР        |                                   | № | ГВР        |                                    | Старше 35 лет |                                    |
|---|------------------------------|------------|-----------------------------------|---|------------|------------------------------------|---------------|------------------------------------|
|   |                              | Показатель | Достоверность                     |   | Показатель | Достоверность                      | Показатель    | Достоверность                      |
| 1 | Небеременные                 | 313,1±10,7 | $p_{1-6}<0,05$<br>$p_{5-6}<0,05$  | 1 | 313,1±10,7 |                                    | 313,1±10,7    |                                    |
| 2 | Физиологическая беременность | 276,4±7,1  | $p_{1-2}<0,001$                   | 2 | 276,4±7,1  | $p_{1-2}<0,001$                    | 276,4±7,1     | $p_{1-2}<0,001$                    |
| 3 | КС 1-е сутки                 | 275,7±4,8  | $p_{2-3}>0,05$                    | 3 | 275,5±5,9  | $p_{2-3}>0,05$                     | 296,7±8,6     | $p_{2-3}<0,05$                     |
| 4 | -/- 3-и сутки                | 246,6±4,0  | $p_{3-4}<0,001$<br>$p_{1-4}<0,05$ | 4 | 243,7±10,4 | $p_{2-4}<0,001$                    | 213,33±19,4   | $p_{3-4}<0,001$                    |
| 5 | -/- 5-е сутки                | 254,2±4,0  | $p_{1-5}<0,001$<br>$p_{2-5}<0,05$ | 5 | 234,2±9,3  | $p_{2-5}<0,001$<br>$p_{1-5}<0,001$ | 236,7±14,7    | $p_{1-5}<0,001$<br>$p_{2-5}<0,001$ |
| 6 | -/- 7-е сутки                | 276,4±5,7  | $p_{1-6}<0,001$<br>$p_{2-6}>0,05$ | 6 | 250,3±7,1  | $p_{1-6}<0,001$<br>$p_{2-6}<0,05$  | 241,3±9,9     | $p_{1-6}<0,001$<br>$p_{2-6}<0,05$  |

Таблица 4

Протромбиновый индекс (%)

| № | Группы                       | ГСР        |                                   | № | ГВР        |                                    | Старше 35 лет |               |
|---|------------------------------|------------|-----------------------------------|---|------------|------------------------------------|---------------|---------------|
|   |                              | Показатель | Достоверность                     |   | Показатель | Достоверность                      | Показатель    | Достоверность |
| 1 | Небеременные                 | 96,7±0,8   |                                   | 1 | 96,7±0,8   |                                    |               |               |
| 2 | Физиологическая беременность | 99,1±1,2   | $p_{1-2}>0,05$                    | 2 | 99,1±1,2   | $p_{1-2}>0,05$                     |               |               |
| 3 | КС 1-е сутки                 | 102,7±1,4  | $p_{2-3}<0,05$                    | 3 | 104,0±2,5  | $p_{2-3}>0,05$                     | 104,7±9,0     |               |
| 4 | -/- 3-и сутки                | 101,6±1,1  | $p_{3-4}>0,05$<br>$p_{2-4}>0,05$  | 4 | 103,2±1,1  | $p_{2-4}<0,01$<br>$p_{3-4}>0,05$   | 105,6±4,6     |               |
| 5 | -/- 5-е сутки                | 102,3±1,2  | $p_{2-5}<0,05$<br>$p_{1-5}<0,001$ | 5 | 105,1±1,3  | $p_{2-5}<0,001$<br>$p_{1-5}<0,001$ | 105,1±5,6     |               |
| 6 | -/- 7-е сутки                |            |                                   | 6 |            |                                    | 104,1±4,5     |               |

больных к моменту выписки (у 17) показатели вернулись в предоперационный диапазон, но достоверно отличались от показателей небеременных женщин, оставаясь на высоком уровне.

**ГВР:**

У 21 (18,75%) женщины отмечено достоверное ( $p<0,01$ ) снижение концентрации фибриногена в 1-е сутки после операции, которое к 3-м суткам возвращается к исходным показателям ( $p>0,05$ ), но нарастает по сравнению с 1-и сутками к 5-м суткам. Концентрация фибриногена к моменту выписки (5–7-е сутки) в этой группе достоверно выше, чем у небеременных.

Группа В (n=21; 81,25%) характеризовалась неуклонным достоверным снижением концентрации фибриногена с 1-х суток послеоперационного периода. Наиболее выраженными эти изменения были у пациенток в возрасте старше 35–40 лет, где отмечалось снижение концентрации на 50–37% у пациенток, прооперированных по поводу тяжелой степени преэклампсии.

Можно заключить: 1) что гемодилюция во время операции либо кратковременно влияет, или не влияет на показатели гемостаза; 2) снижение показателей концентрации фибриногена свидетельствует о процессах потребления а, значит, о возрастающей опасности тромбообразования у 60,41% пациенток из общей группы оперированных беременных. Эти пациентки были выписаны на 7-е сутки с показателями фибриногена, которые отличались от показателей у беременных перед операцией и у небеременных.

Данные о времени свертывания крови (ВСК) приведены в табл. 3.

**ГСР и ГВР:**

- отмечено достоверное снижение ВСК в конце беременности по сравнению с небеременными ( $p>0,05$ );

- в 1-е сутки после операции не отмечено достоверных изменений в сравнении с предоперационными показателями; - на 3-и сутки в ГСР и 3–5-е сутки в ГВР отмечены наиболее низкие показатели ВСК ( $p>0,001$ );

- на 7-е сутки показатель в ГСР не отличается от исходного ( $p>0,05$ ), но отличается от показателя у небеременных; - в ГВР на 7-е сутки ВСК не нормализуется и отличается от дооперационного ( $p<0,05$ ) показателя у небеременных ( $p>0,001$ ), свидетельствуя о сохраняющейся гиперкоагуляции к моменту выписки;

- наиболее выраженные изменения отмечены в возрастной группе 35–40 лет: 1) в 1-е сутки отмечено увеличение ВСК ( $p>0,05$ ), что можно оценить как состояние гипокоагуляции; 2) на 3–5–7-е сутки ВСК достоверно снижается ( $p>0,001$ );

- на 5–7-е сутки (время выписки из стационара) сохраняется состояние гиперкоагуляции.

Данные о протромбиновом индексе представлены в табл. 4.

В ГСР отмечено достоверное повышение показателя в 1-е сутки, в течение 3–5 сут сохраняется гиперкоагуляция с достоверным отличием от показателя перед операцией и показателем у небеременных. При индивидуальном анализе отмечено повышение протромбинового индекса до 101–105% у 57 наблюдаемых.

В ГВР к 3–5-м суткам показатель протромбинового индекса повышается и к 5–7-м суткам он достоверно отличается от предоперационного значения и от показателя у небеременных.

Данные времени рекальцификации (ВР) приведены в табл. 5.

У беременных в конце беременности (перед кесаревым сечением) отмечается достоверное снижение ВР по сравнению с небеременными. С 1-х по 5-е сутки в ГСР и ГВР

Время рекальцификации

| № | Группы                       | ГСР        |                                    | № | ГВР        |                                    |            |                                    |
|---|------------------------------|------------|------------------------------------|---|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|
|   |                              | Показатель | Достоверность                      |   | Показатель | Достоверность                      | Показатель | Достоверность                      |
| 1 | Небеременные                 | 110,4±1,1  |                                    | 1 | 110,4±1,1  |                                    | 110,4±1,1  |                                    |
| 2 | Физиологическая беременность | 103,4±2,8  | $p_{1-2}<0,05$                     | 2 | 103,4±2,8  | $p_{1-2}<0,05$                     | 103,4±3,8  | $p_{1-2}<0,05$                     |
| 3 | КС 1-е сутки                 | 88,7±4,0   | $p_{2-3}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$ | 3 | 83,±3,4    | $p_{2-3}<0,001$                    | 84,5±2,4   | $p_{2-3}<0,001$                    |
| 4 | -/- 3-и сутки                | 85,1±1,3   | $p_{2-4}<0,001$                    | 4 | 79,7±3,2   | $p_{2-3}<0,001$<br>$p_{3-4}>0,05$  | 81,5±7,1   | $p_{2-3}<0,001$<br>$p_{3-4}>0,05$  |
| 5 | -/- 5-е сутки                | 81,3±2,7   | $p_{2-5}<0,001$<br>$p_{1-5}<0,001$ | 5 | 80,1±4,1   | $p_{1-5}<0,001$<br>$p_{2-5}<0,001$ | 74,5±5,7   | $p_{1-5}<0,001$<br>$p_{2-5}<0,001$ |
| 6 | -/- 7-е сутки                |            |                                    | 6 |            |                                    | 70,1±2,4   | $p_{1-6}<0,001$<br>$p_{2-6}<0,001$ |

констатированы однонаправленные изменения, характеризующиеся достоверным снижением показателей по сравнению с показателями до беременности, и дооперационными, особенно выраженные в группе женщин в возрасте после 35 лет и у пациенток, оперированных по поводу тяжелой степени преэклампсии. К моменту выписки эти показатели значительно отличались от показателя дооперационного уровня, и показателей у небеременных в обеих группах, наиболее выраженные у пациенток старше 35 лет.

*Анализ клинических показателей*

Кровопотеря в группе среднего и высокого уровня достоверно не различались 0,48±0,01% и 0,53±0,03%,  $p>0,05$ , однако в возрастной группе старше 40 лет кровопотеря была достоверно выше, чем в других возрастных группах (0,65±0,15%,  $p<0,001$ ), отмечено достоверное снижение гемоглобина в ГСР и ГВР на 3-и сутки после операции, с достоверной разницей между ГСР и ГВР (гемоглобин достоверно ниже в группе высокого риска). Наиболее выраженным (-7,4%) было снижение гемоглобина в группе после 40 лет; (-5,1%) у пациенток 36–40 лет; (-6,7%) в возрасте 31–35 лет; (-3,1%) у пациенток до 30 лет.

Количество эритроцитов достоверно снижается на 3-и сутки после операции в обеих группах при отсутствии достоверной разницы между группами. При анализе в возрастных группах констатировано достоверное снижение в группе до 30 лет ( $p<0,05$  (-3,7%), в 31–35 лет (-8,1%),  $p>0,05$  за счет дисперсии показателей; (-3,3%),  $p>0,05$  у женщин 36–40 лет (-6,5%),  $p<0,05$ , после 40 лет

Снижение показателей числа эритроцитов и гемоглобина можно объяснить кровопотерей во время операции (хотя она находилась на уровне 400–500 мл) гемодилюцией. Однако показатели красной крови сохраняются на показателях, ниже, чем до операции, и к моменту выписки, что дает основание считать, что роль гемодилюции в снижении этих показателей незначительна.

Эритроциты, как и тромбоциты и фибриноген, участвуют в формировании тромба, поэтому длительное сохранение сниженных показателей эритроцитов или их снижение при физиологической интраоперационной кровопотере и физиологических потерях после операции всегда должно настораживать в плане их потребления в тромбы и контролироваться параллельно с тромбоцитами, фибриногеном и другими показателями.

Обращает на себя внимание послеоперационная динамика общего белка крови: отмечено достоверное повышение концентрации белка как в ГСР, так и в ГВР, начиная с 1-х до 3–5-х суток послеоперационного периода (с достоверной разницей между 1–5 сут).

Клинические критерии применения бемипарина с НПВП:

- ни у одной больной не отмечено осложнений репаративного процесса, возникновения тромбоэмболических осложнений, кровотечений из раны – внутрибрюшных или локальных (в месте инъекций), образования гематом.

Выписка из стационара в ГВР осуществляется на 7,0±0,3 сут, в ГСР – 6,2±0,2 ( $p<0,05$ ). Наиболее поздняя выписка отмечена в группе 35–40 лет – 7,2±0,7.

**ВЫВОДЫ**

1. К концу беременности отмечено изменение показателей гемостаза, свидетельствующее о гиперкоагуляции.
2. После кесарева сечения показатели количества тромбоцитов, концентрации фибриногена снижаются у большей части пациенток группы среднего риска и, особенно, группы высокого риска по тромбообразованию, куда вошли беременные с тяжелой степенью преэклампсии, старше 35 лет. Эти показатели не нормализуются к моменту выписки (3–7-е сутки).
3. Интегральным показателем состояния гемостаза может быть время свертывания крови, свидетельствующее о состоянии гиперкоагуляции у наблюдаемых пациенток.
4. По клиническим и параклиническим данным применение бемипарина и дексалгина с целью тромбопрофилактики в послеоперационный период не вызывает гипокоагуляции и кровотечений.
5. Показатели гемостаза у наблюдаемых пациенток свидетельствуют о необходимости продолжения корректирующей терапии после выписки из стационара в связи с сохраняющейся тромбоопасностью.

**Показники гемостазу після кесарева розтину в групах ризику в разі застосування низькомолекулярних гепаринів і нестероїдних протизапальних препаратів**  
**В.Ф. Нагорна, Р.І. Гонта, Т.Г. Бощенко**

Проаналізована динаміка показників гемостазиограм, доступних для виконання в родопомічних закладах I–III рівня, у 100 вагітних груп середнього та високого ризику з тромбоутворення, розроджених шляхом кесарева розтину, що отримували беміпарин і нестероїдні протизапальні препарати в післяопераційний період. Відзначені суттєві зміни показників у післяопераційний період, що свідчать про гіперкоагуляцію, яка зберігається до 5–7-х діб (дні виписки зі стаціонару) і вимагає продовження коригувальної терапії в амбулаторних умовах. Ускладнень у вигляді підвищеної кровоточивості не спостерігалось.

**Ключові слова:** вагітність, система гемостазу.

# ЦИБОР

бемипарин

## НОВОЕ ИЗМЕРЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цибор – вторая генерация низкомолекулярных гепаринов<sup>1</sup>

Цибор более эффективен в лечении венозного тромбоемболизма в сравнение с НФГ<sup>1</sup>

Цибор имеет лучшие результаты по степени регрессии тромба при лечении ТГВ в сравнении с НМГ 1-ой генерации<sup>3</sup>

Легкость подбора дозы<sup>2</sup>

Однократное введение в сутки<sup>2</sup>



1. Kakkar W, Gebeska M, Kadziola Z, Saba N, Carrasco P; Bemiparin Investigators. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2003; 89(4):674-80.
2. Инструкция для медицинского применения препарата Цибор
3. Gomez-Outes A, Lecumberri R, Lafuente-Guijosa A, Martinez-Gonzalez J, Carrasco P, Rocha E. Correlation between thrombus regression and recurrent venous thromboembolism. Examining venographic and clinical effects of low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(9):1581-7.

### ЦИБОР

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепаринів. Код АТС В01А В12. **Показання.** Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію або до гепаринів. Підтверджена тромбоцитопенія або підозра на тромбоцитопенію, що імунологічно обумовлена гепарином, в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затяжний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія. Хворим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані. **Побічні реакції.** Дуже часто спостерігається: екхімоз у місці ін'єкції.

Повний перелік можливих побічних реакцій та повна інформація про лікарський засіб зазначені в інструкції для медичного застосування.

Р.П. № UA/12257/01/01 від 01.06.12



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Представництво в Україні:  
02098, Київ, вул. Березняківська, 29  
Тел.: (044) 494-33-88



**Hemostatic parameters after caesarean section in risk groups with use of low molecular weight heparin and non-steroidal anti-inflammatory drugs**  
**V.F. Sermon, R.I. Gaunt, T.G Boshchenko**

In this article we assessed the dynamics of hemostasiogram parameters available for detection in maternity institutions of II–III levels in 100 pregnant women with moderate and high risk for thrombosis, which

underwent delivery by Cesarean section and received bemparin + NSAIDs in postoperative period. Study results suggest that there are significant changes of indicators in postoperative period as a sign of hypercoagulation that continues up to 5–7 days after delivery (days of discharge) and requires a further corrective therapy in outpatient department. We did not observe cases of complications in the form of increased bleeding.

**Key words:** pregnancy, hemostatic system.

**Сведения об авторах**

**Нагорная Виктория Федоровна** – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной перинатальный центр, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного 26; тел.: (048) 750-01-77

**Гонта Родион Иванович** – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной перинатальный центр, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного 26; тел.: (048) 750-03-67.

**Бощенко Татьяна Григорьевна** – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной перинатальный центр, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного, 26.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.Д., Мааров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. – Триада-Х, 2002. – 496 с.
2. Ткаченко Р.А. «Ключові моменти знеболення і тромбопрофілактики в акушерстві та гінекології», XIII з'їзд акушерів-гінекологів України. Матеріалі симпозиуму «Актуальні проблеми в акушерсько-гінекологічній практиці». Berlin-Chemie Merparini, 2011, 16–22 с.
3. Сенчук А.Я., Иваненко С.В. Тромбоз болия легочных артерий в акушерско-гинекологической практике // Медицинские аспекты здоровья женщины. – № 4 (7). – 2007.
4. Медведь В.И. «Антитромботична терапія при антифосфоліпідному синдромі у вагітних». XIII з'їзд акушерів-гінекологів України. Матеріалі симпозиуму «Актуальні проблеми в акушерсько-гінекологічній практиці». Berlin-Chemie Merparini, 2011, 24–29 с.
5. Нагорная В.Ф., Гонта Р.И., Коваленко Н.Ю., Похильченко М.А, Индивидуализированный подход к тромбопрофилактике в акушерской практике // Здоровье женщины, № 6 (62). – 2011. – С. 86–89.
6. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.

Статья поступила в редакцию 05.09.2013

# Профилактика акушерского травматизма и осложнений пуэрперия у женщин, страдающих рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом

С.Р. Галич, О.М. Каланжова

Одесский национальный медицинский университет

В работе представлены результаты комплексного интравагинального использования антимикотического препарата и *интерферона α2b с таурином* в лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита (КВВ) у беременных перед родами как одного из направлений профилактики и снижения частоты возникновения травм мягких тканей родового канала. Определена иммунологическая роль препарата *интерферона α2b с таурином* в повышении эффективности антимикотических терапевтических схем у беременных в III триместре. Доказано существенное благоприятное влияние препарата *интерферона α2b с таурином* на предупреждение возникновения родового травматизма у пациенток с рецидивирующим КВВ и течение у них послеродового периода.

**Ключевые слова:** беременность, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, родовой травматизм, интерферон α2b с таурином.

Несмотря на значительные достижения мировой медицины, учитывающей известные физиологические механизмы и многовековой опыт акта рождения, роды по-прежнему остаются процессом непредсказуемым. Постулат о том, что нормальные роды не должны причинять травм ни матери, ни ребенку далеко не всегда подтверждается практикой. По данным современной литературы, около 20 % родов через естественные родовые пути осложняются травмами мягких тканей родового канала [1, 2]. И если родовая боль имеет чудесное свойство быстро забываться, то родовой травматизм – это то, что женщина не только долго помнит, но и то, что в ряде случаев приводит к длительной потере ею трудоспособности, а иногда и инвалидизации [1].

Значительное растяжение родовых путей матери в процессе родового акта нередко приводит к их повреждению. Среди травм нижних отделов родового канала различают повреждения тканей шейки матки, тканей влагалища, вульвы и промежности [1, 2].

Разрывы шейки матки, по данным разных авторов, являются наиболее часто регистрируемыми травмами мягких тканей родового канала, их частота составляет от 32,9 % до 60 % всех родов, причем у первородящих в 4 раза чаще, чем у повторнородящих [1]. При этом даже неглубокие, длиной до 1,0 см, бессимптомно протекающие в послеродовом периоде разрывы шейки матки не всегда являются для пациенток столь безобидными. Часто подобные травмы шейки матки дают о себе знать значительно позже, проявляясь параметритом, эктропионом, лейкоплакией и/или истмикоцервикальной недостаточностью при последующих беременностях [2].

В общей структуре травм мягких тканей родового канала повреждения стенок влагалища составляют от 23,4 % до 35 %. Интрапартальные разрывы стенок влагалища имеют свои особенности, зависящие от их локализации. Так, разрывы

в нижней трети влагалища нередко сочетаются с разрывом промежности. Разрывы верхней его трети часто распространяются на свод и сочетаются с разрывами шейки матки. Повреждения могут быть также поверхностными или проникающими в клетчатку малого таза и брюшную полость, вызывая там образование гематом [2].

Частота разрывов вульвы составляет 7 – 15 % из числа родивших женщин, причем у первородящих указанные повреждения регистрируются в 2-3 раза чаще, чем у повторнородящих. Преимущественная их локализация отмечается в области малых половых губ и клитора, что в ряде случаев сопровождается весьма значительным кровотечением ввиду особенностей кровоснабжения вульвы [2].

Разрыв промежности возникает примерно у 25 % рожениц, с преобладанием частоты встречаемости также у первородящих пациенток. Известно, что травматизация промежности происходит исключительно во втором периоде родов при прорезывании головки либо при выведении плечиков плода. Нарушению целостности промежности способствуют максимальное её растяжение и сдавление предлежащей частью плода, что вызывает кратковременные, но достаточно выраженные обменные нарушения в тканях, снижая их прочность [1, 2].

Как зарубежные, так и отечественные авторы, среди ведущих причин повреждения мягких тканей родовых путей выделяют: анатомо-функциональные их изменения во время гестации, особенности ведения родов, а также нарушение эластичности тканей, обусловленное, прежде всего, инфекционно-воспалительными процессами половых путей [2, 3, 4].

На современном этапе среди воспалительных поражений слизистой оболочки вульвы и влагалища во время беременности ведущее место занимает КВВ [4]. Встречаясь у 30 – 40 % беременных (по различным данным), перед родами КВВ с характерным бессимптомным течением и частыми рецидивами наблюдается почти у 45 – 50 % женщин. Плохая курабельность кандидозной инфекции во время гестации является следствием как изменения гормонального баланса, так и иммуносупрессорного действия высокого уровня прогестерона в сыворотке крови беременных женщин [5, 6]. Это, в свою очередь, обуславливает высокую частоту персистенции микотической инфекции и связанных с ней осложнений гестации, родов, послеродового периода, а также случаев антен- и интранатального инфицирования плода [7].

Таким образом, частота встречаемости травм мягких тканей родового канала наряду с просматривающейся в современном акушерстве стратегией на самостоятельные естественные роды с одной стороны, и распространенность рецидивирующего КВВ во время гестации с его существенным отрицательным влиянием на течение и исход беременности с другой, обуславливают необходимость дальнейшего усо-

вершенствования путей профилактики частоты травматических повреждений тканей нижнего отдела родовых путей.

При КВВ, как и при любой другой инфекционной патологии, ведущее значение имеют взаимоотношения микро- и макроорганизма, которые осуществляются, прежде всего, через иммунный ответ. Часто в процессе ответа на инфекционный агент иммунная система сама становится объектом повреждения, что приводит к отсутствию стойкого клинико-лабораторного эффекта и способствует длительному, рецидивирующему течению заболевания [3, 6]. Таким образом, у пациенток, страдающих рецидивирующим КВВ, максимальное сохранение естественной эластичности мягких тканей родовых путей при физиологических родах с целью обеспечения их интактности и снижения акушерского травматизма является наиболее проблематичным.

Несмотря на отсутствие доказательной базы относительно безопасности назначения иммуномодулирующих препаратов при беременности, в современной литературе имеются научные данные о смене иммуносупрессии, свойственной всему периоду гестации, накануне родов рядом иммунологических реакций, аналогичных реакциям «отторжения». Это, в свою очередь, допускает возможность использования у беременных непосредственно перед родами препаратов интерферона, обладающих широким иммунобиологическим профилем.

В достижении поставленных задач наиболее предпочтительным на наш взгляд является **комбинированный препарат интерферона  $\alpha$** , в комплексе которого содержатся: интерферон  $\alpha 2b$ , таурин и бензокаин. Так, *интерферон  $\alpha 2b$*  оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и антибактериальное действие. Противовирусный эффект опосредован активацией ряда внутриклеточных ферментов, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется, в первую очередь, усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа. Это достигается за счет активации CD8+ Т-киллеров, NK-клеток (естественных киллеров), усиления дифференцировки В-лимфоцитов и продукции ими антител, активации моноцитарно-макрофагальной системы и фагоцитоза, а также повышения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I типа, что повышает вероятность распознавания инфицированных клеток клетками иммунной системы. Активация под воздействием интерферона лейкоцитов, содержащихся во всех слоях слизистой оболочки, обеспечивает их активное участие в ликвидации патологических очагов; кроме того, за счет влияния интерферона достигается восстановление продукции секреторного иммуноглобулина.

Содержащаяся в препарате аминокислота *таурин* (0,01 г в одном суппозитории, вне зависимости от дозировки интерферона  $\alpha 2b$ ) обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, что значительно повышает биологическую активность интерферона  $\alpha 2b$ . Являясь сильным антиоксидантом, таурин непосредственно взаимодействует с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов. Кроме этого, таурин стимулирует регенерацию тканей в очаге воспаления за счет выраженного эпителизирующего эффекта.

В состав препарата входит также *анестезин* (бензокаин, 0,055 г в одном суппозитории, вне зависимости от дозировки интерферона  $\alpha 2b$ ) – местный анестетик. Анестезин уменьшает проницаемость клеточной мембраны для ионов натрия, вытесняет ионы кальция из рецепторов, расположенных на внутренней поверхности мембраны, тем самым препятствует возникновению болевых импульсов в окончаниях чувствительных нервов и их проведению по нервным волокнам. Оказывает исключительно местный эффект, не всасываясь в системный кровоток.

**Целью** исследования было оценить эффективность комплексного интравагинального использования антимикотического препарата и *интерферона  $\alpha 2b$  с таурином* в лечении рецидивирующего КВВ у беременных перед родами и изучить влияние такого терапевтического подхода на частоту возникновения травм мягких тканей родового канала.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели на базе Одесского областного перинатального центра проведено обследование и лечение 60 женщин с рецидивирующим КВВ, вызванным *Candida*, в сроке гестации 37-39 нед. Пациентки были разделены на 2 группы: I группа (n=30) – беременные женщины, которым проводилась стандартная местная антимикотическая терапия в комбинации с препаратом, содержащим *интерферон  $\alpha 2b$  и таурин*; II группа (n=30) – пациентки, которые в терапевтических схемах рецидивирующего КВВ использовали исключительно антимикотик.

Контрольную группу (КГ) составили 20 здоровых беременных женщин с физиологическим течением беременности и нормальным биоценозом влагалища.

## Дизайн исследования

У пациенток I группы после ежедневного в течение 6 дней интравагинального введения антимикотика с 7-го дня проводимой терапии следовало ежедневное интравагинальное введение препарата *интерферона  $\alpha 2b$  с таурином* (по 1 суппозиторию в дозе 250 000МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней). Пациентки II группы в течение 6 дней ежедневно интравагинально получали исключительно антимикотик.

Клинический мониторинг пациенток I и II групп осуществлялся: до начала лечения, на 7-й день после интравагинального введения антимикотика и через 7 дней после завершения лечения. Эффективность терапии рецидивирующего КВВ оценивали путем проведения микробиологического исследования влагалищных выделений до начала лечения, на 7-й день терапии и через 7 дней после завершения лечения, а также на основании анализа показателей комплексного иммунологического обследования через 7 дней после завершения лечения с определением количества: Т-лимфоцитов (CD3+); субпопуляционного состава Т-лимфоцитов – CD4+ и CD8+, количества натуральных киллеров (CD16); количества В-лимфоцитов – (CD19) и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Клиническая эффективность различных терапевтических схем базировалась на анализе частоты возникновения, локализации, степени тяжести травм мягких тканей родового канала и особенностей течения послеродового периода в группах исследования.

Критериями включения в исследование были: клинико-лабораторная верификация диагноза КВВ на сроке гестации 37 – 39 нед у первородящих пациенток, отсутствие аллергической реакции на компоненты используемых препаратов, добровольно подписанное женщиной информированное согласие на соблюдение процедур исследования и предписаний врача, что не исключало возможности добровольного выхода пациентки из исследования на любом этапе. Из исследования исключали пациенток с наличием инфекций, передаваемых половым путем (ВИЧ, сифилис, трихомониаз, хламидиоз, остроконечные кондиломы и генитальный герпес), а также пациенток, получавших лечение фунгицидными препаратами в течение последних 4 недель.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в программах Excel и Statistica. Для оценки достоверности различий до и после лечения применяли t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения полученных данных. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$  [8].



# Комплексная терапия урогенитальных инфекций

## генферон® IB

- Интерферон альфа-2b
- Бензокаин
- Таурин



✓ Уникальная  
комбинация  
лечебных  
компонентов

✓ Доказанная  
клиническая  
эффективность

✓ Мультинаправ-  
ленное действие

Безопасное лечение  
инфекционных  
заболеваний у детей  
и беременных

## генферон® лайт IB

- Интерферон альфа-2b
- Таурин



Производитель: ЗАО «БИОКАД», РФ. Представитель в Украине: ДП «БИОКАД УКРАИНА» ( 01021, г. Киев, ул. М. Грушевского, 28/2, н/п № 43, тел: (044)- 481-49-03).

Препарат Генферон® IB. Сертификат о государственной регистрации медицинского иммунобиологического препарата Генферон® IB №857/11-300200000 от 05.10.2011. Препарат Генферон® IB используется в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, а также острых инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта у взрослых. **Форма выпуска:** суппозитории. **Фармакотерапевтическая группа.** Иммуностимуляторы. Интерферон альфа-2b. АТС L03A B05. **Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость интерферона и других веществ, входящих в состав препарата. **Побочные реакции.** Аллергические реакции: возможны аллергические реакции, включая сыпь, зуд. Эти явления исчезают через 72 часа после прекращения введения препарата или уменьшения дозы. Могут наблюдаться озноб, повышение температуры тела, утомляемость, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах, изменения в месте введения, потливость, а также лейко- и тромбоцитопения.

**Категория отпуска.** По рецепту.

Препарат Генферон® Лайт IB. Сертификат о государственной регистрации медицинского иммунобиологического препарата Генферон® Лайт IB № 895/12-300200000 от 26.11.2012. Препарат Генферон® Лайт IB используется, как компонент комплексной терапии ОРВИ и других инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии у детей; как компонент комплексной терапии – для лечения острых кишечных инфекций вирусной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии у детей; при инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта у детей и женщин, в том числе беременных. **Форма выпуска:** суппозитории. **Фармакотерапевтическая группа.** Иммуностимуляторы. Интерферон альфа-2b. Код АТС L03A B05. **Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость интерферона и других веществ, входящих в состав препарата. **Побочные реакции.** До настоящего времени не наблюдалось тяжелых или опасных для жизни побочных явлений. Могут наблюдаться явления, которые возникают при применении всех видов интерферона альфа-2b, такие как озноб, повышение температуры, утомляемость, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах, потливость, а также лейко- и тромбоцитопения, но чаще они встречаются при превышении суточной дозы свыше 10 000 000 МЕ. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация о медицинском иммунобиологическом препарате содержится в инструкции по применению медицинского иммунобиологического препарата.

Данная информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Возраст обследованных женщин колебался от 19 до 37 лет, средний возраст составил  $28,4 \pm 0,3$  лет. Достоверных отличий в распределении групп по возрастным категориям не выявлено ( $p > 0,05$ ). На учет по беременности в женских консультациях все пациентки взяты своевременно и обследованы в полном объеме. Среди соматической патологии в группах исследования преобладали хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и наблюдались у 17 (56,67 %) женщин в I группе и у 19 (63,33 %) – во II ( $p > 0,05$ ).

Фоновая генитальная патология была представлена кольпитами различной этиологии, аднекситами, эндоцервикозитами и имела место в I группе у 25 пациенток (84 %), во II группе – у 23 женщины (76 %) ( $p > 0,05$ ).

Акушерский анамнез был отягощён: искусственными абортми у 21 беременных (72 %) I группы и 18 (60 %) пациенток II группы; самопроизвольными абортми – у 11 (36 %) и 7 (24 %) женщин соответственно ( $p > 0,05$ ).

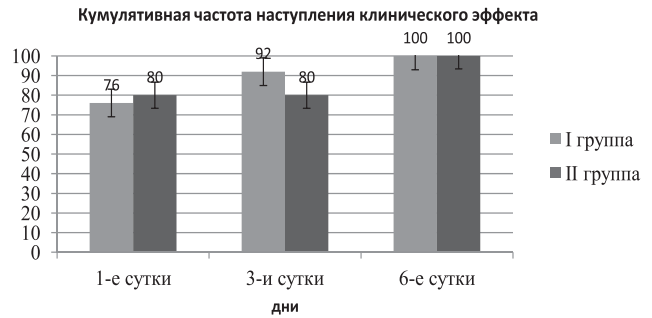
При анализе данных анамнеза болезни было выявлено, что в большинстве своем манифестация КВВ наступила впервые во время беременности: 26 пациенток (88 %) в I группе и 22 (72 %) – во II ( $p > 0,05$ ).

Ведущими клиническими проявлениями КВВ в I группе были: вульвовагинальный зуд у 16 (52 %) женщин; вульвовагинальная эритема – у 18 (60 %); инфильтрация – у 10 (32 %) и творожистые выделения, покрывающие налётами очагово или сплошь слизистую оболочку влагалища – у 12 (40 %) беременных. Клиническое течение КВВ у пациенток II группы достоверно от I группы не отличалось и проявлялось в виде: вульвовагинального зуда у 16 (52 %) женщин; вульвовагинальной эритемы – у 20 (68 %); отёчности – у 11 (36 %), творожистых выделений, покрывающих налётами очагово или сплошь слизистую оболочку влагалища – у 13 (44 %) и дизурических явлений – 2 (8 %) обследованных пациенток данной группы ( $p > 0,05$ ).

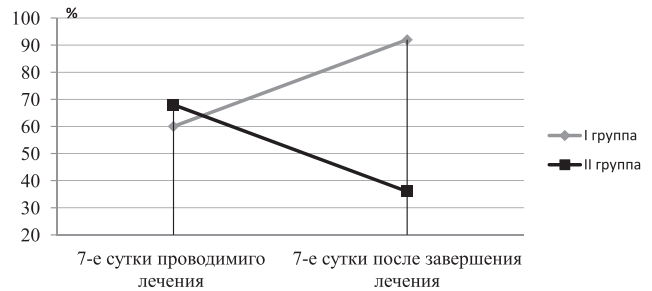
Согласно 3-балльной шкале оценки выраженности жалоб и клинических симптомов при КВВ [3] легкая степень (1 балл) регистрировалась у 12 пациенток (40 %) I группы и 13 беременных (43 %) во II группе; умеренная степень (2 балла) – в I группе у 14 (47 %), во II группе у 11 женщин (37 %); тяжелая степень (3 балла) – у 4 (13 %) и 6 (20 %) беременных соответственно ( $p > 0,05$ ).

При обследовании микробиологическими методами грибы рода *Candida albicans* были выявлены у 24 пациенток (80 %) I группы и 22 женщины (72 %) II группы; *Candida tropicalis* – у 3 женщин (12 %) в I группе и у 2 беременных (8 %) II группы; *Candida glabrata* – у 2 (8 %) и 6 (20 %) беременных соответственно ( $p > 0,05$ ). Такая картина лишь подтверждает данные литературы о ведущей роли *Candida albicans* в этиологической структуре КВВ у женщин репродуктивного возраста [9].

Клинические исследования показали, что на фоне приёма антимикотика терапевтический эффект (исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания) у большинства женщин (23 (76 %) в I группе и 24 (80 %) во II группе) наступал уже в первые сутки. К 3-м суткам от начала лечения клиническое выздоровление констатировали 27 беременных (92 %) I группы и 24 пациентки (80 %) II группы, на 6-е сутки все пациентки I и II групп исследования констатировали положительный клинический эффект от проводимой терапии (рис.1). Микробиологический контроль на 7-й день от начала лечения свидетельствовал об элиминации возбудителя из вагинального отделяемого у 18 пациенток (60 %) I группы и 20 беременных (68 %) II группы. У 12 (40 %) пациенток I группы и 10 беременных (32 %) II группы на фоне нормальной микроскопии вагинального



**Рис. 1. Наступление клинического эффекта в группах исследования**



**Рис. 2. Данные об этиологическом выздоровлении в группах исследования**

мазка при культуральном исследовании повторно были выделены *Candida albicans* в небольшом количестве ( $10^{2-3}$  КОЕ/мл) ( $p > 0,05$ ).

Контрольные микробиологические исследования на 7-й день после завершения лечения позволили установить полное клиническое и этиологическое выздоровление большинства пациенток I группы – 27 (92 %). На фоне 100% клинического выздоровления у 2 беременных (8 %) было констатировано кандидоносительство – *Candida albicans* в количестве  $10^{2-3}$  КОЕ/мл ( $p < 0,05$ ). В то же время, микологическое выздоровление у пациенток II группы в указанный срок регистрировалось лишь у 11 (36 %) беременных (рис.2). О персистенции *Candida* во влагалищном биоценозе 19 (64 %) пациенток II группы свидетельствовали результаты бактериологических исследований, где возбудитель обнаруживался в количестве  $10^{4-8}$  КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ). При этом у 17 беременных (56 %) II группы было констатировано бессимптомное течение заболевания. Это, в свою очередь, обуславливало необходимость дополнительного проведения антимикотической терапии.

Данные о динамике иммунологических показателей через 7 дней после завершения лечения у беременных обеих групп приведены в таблицах 1 и 2. Анализ изменений клеточного звена иммунитета показал, что до лечения количество Т-лимфоцитов у пациенток обеих групп было достоверно более низким, чем у здоровых беременных женщин, вошедших в контрольную группу. Так, на фоне лечения препаратом интерферона  $\alpha 2b$  с таурином в I группе достоверно увеличилось количество Т-лимфоцитов, которое после проведенного курса соответствовало показателям в КГ. У пациенток II группы уровень Т-лимфоцитов также повышался, однако к концу лечения сохранялась достоверно низкая его разница с соответствующим показателем I группы и КГ (табл. 1). Кроме того, до лечения о неблагоприятном состоянии местного иммунитета пациенток I и II групп свидетельствовали как достоверно низкий уровень CD4+ и CD8+ в сравнении с аналогичным показателем у пациенток КГ, так

Таблица 1

Показатели Т-звена иммунной системы у беременных с КВВ до и после лечения (M±m)

| Показатели | КГ (n=20) | Сроки обследования | I группа (n=30) | II группа (n=30) |
|------------|-----------|--------------------|-----------------|------------------|
| CD3+, %    | 60,3±1,7  | До лечения         | 39,3±1,1*       | 38,8±1,5*        |
|            |           | После лечения      | 62,7±1,1°       | 46,4±2,2** *** ° |
| CD4+, %    | 39,2±1,3  | До лечения         | 19,5±0,6*       | 21,5±0,6*        |
|            |           | После лечения      | 37,4±0,8°       | 25,1±0,7* **** ° |
| CD8+, %    | 26,2±1,1  | До лечения         | 11,6±0,6*       | 14,3±0,4*        |
|            |           | После лечения      | 27,6±0,4°       | 26,9±0,8°        |
| CD4+/CD8+  | 1,81±0,25 | До лечения         | 1,33±0,06*      | 1,26±0,02*       |
|            |           | После лечения      | 1,79±0,09°      | 1,28±0,02** **   |
| CD16       | 14,1±1,4  | До лечения         | 8,8±0,4*        | 9,3±1,6*         |
|            |           | После лечения      | 13,9±1,6°       | 10,1±1,4** *** ° |

Примечание: \* – разница между КГ и беременными с КВВ достоверная (p<0,05); \*\* – разница между I и II группами достоверная (p<0,05); ° – разница результатов до и после лечения достоверная (p<0,05).

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета у беременных с КВВ до и после лечения (M±m)

| Показатели              | КГ (n=20) | Сроки обследования | I группа (n=30) | II группа (n=30) |
|-------------------------|-----------|--------------------|-----------------|------------------|
| CD19, %                 | 27,0±1,4  | До лечения         | 26,8±1,1        | 27,3±1,3         |
|                         |           | После лечения      | 25,7±1,3        | 26,7±1,7         |
| ЦИК, ед. опт. плотности | 95,4±8,1  | До лечения         | 176,6±10,3 *    | 177,1±9,4 *      |
|                         |           | После лечения      | 96,1±3,9 °      | 137,9±7,5**** °  |

Примечание: \* – разница между КГ и беременными с КВВ достоверная (p<0,05); \*\* – разница между I и II группами достоверная (p<0,05); ° – разница результатов до и после лечения достоверная (p<0,05).

Таблица 3

Основные показатели родов и параметры новорожденных среди пациенток обследованных групп

| Исследуемый параметр   | I группа (n=30) | II группа (n=30) | КГ (n=20)  |
|--|-----------------|------------------|------------|
| Средняя продолжительность родов – общая (ч)                        | 18,3±1,2        | 16,5±1,6         | 17,7±1,3   |
| Средняя продолжительность первого периода родов (ч)                | 16,7±16,5       | 14,5±12,1        | 15,3±14,4  |
| Средняя продолжительность второго периода родов (ч)                | 2,1±2,5         | 1,9±3,8          | 1,9±2,5    |
| Средняя продолжительность третьего периода родов (ч)               | 0,25±1,4        | 0,27±1,1         | 0,26±1,7   |
| Длительность безводного промежутка (ч)                             | 6,1±1,2         | 17,8±1,7****     | 6,6±1,3    |
| Средняя масса тела новорожденного (г)                              | 3692±275,5      | 3656±246,0       | 3702±221,0 |
| Средняя оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте (баллы) | 8,4±0,8         | 8,9±0,3          | 8,8±0,2    |
| Средняя оценка новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте (баллы) | 8,8±0,5         | 8,3 ±0,1         | 8,6 ±0,1   |

Примечание: \* – разница между КГ и беременными с КВВ достоверная (p<0,05); \*\* – разница между I и II группами достоверная (p<0,05).

и субпопуляционный состав Т-лимфоцитов. На фоне достоверно низких показателей CD4+ и CD8+ у беременных с КВВ до лечения, отмечалось более выраженное угнетение Т-лимфоцитов, выполняющих хэлперную функцию, что неблагоприятно отражалось на значении иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4+/CD8+) в группах исследования. После лечения у всех пациенток I группы отмечалась нормализация количественных значений субпопуляций Т-лимфоцитов и устранение их дисбаланса (нормализация иммунорегуляторного индекса). В противоположность этому, во II группе, пациентки которой получали традиционную антимикотическую терапию, благоприятные количественные изменения претерпевал лишь показатель уровня CD8+. Вследствие этого, иммунорегуляторный индекс в указанной

группе оставался сниженным. Аналогичная динамика наблюдалась и при анализе уровня натуральных киллеров.

Как видно из таблицы 2, уровень В-лимфоцитов (CD19) у беременных с КВВ до и после лечения достоверно не отличался от показателей КГ. Количество ЦИК у беременных I и II групп до лечения было достоверно повышенным в сравнении с таковым в КГ. После лечения нормализация уровня ЦИК отмечалась исключительно у пациенток I группы. У пациенток II группы уровень ЦИК значительно снижался, однако к концу лечения сохранялась достоверно высокая его разница с соответствующим показателем I группы и КГ (табл. 2).

Данные о течении родов и значимых параметрах новорожденных приведены в таблице 3.



Структура травм мягких тканей родового канала среди пациенток обследованных групп

| Характер травмы                                    | I группа (n=30) | II группа (n=30) | КГ (n=20) |
|--|-----------------|------------------|-----------|
| Разрыв шейки матки                                 | 2 (8%)          | 6 (20%)*         | 2 (10%)   |
| Разрыв стенки влагалища                            | 1 (4%)          | 17 (56%)*        | 1 (5%)    |
| Разрыв промежности                                 | 1 (4%)          | 13 (44%)*        | 0         |
| Рассечение промежности (эпизиотомия, перинеотомия) | 3 (12%)         | 7 (24%)*         | 2 (10%)   |

Примечание: \* – разница между КГ и беременными с КВВ достоверная ( $p < 0,05$ ); \*\* – разница между I и II группами достоверная ( $p < 0,05$ ).

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий среди показателей общей продолжительности родов, их 1-го, 2-го и 3-го периодов в группах исследования и соответствии таковых значениям в КГ ( $p > 0,05$ ).

Наиболее продолжительный безводный промежуток демонстрировали пациентки II группы, его значение составило  $17,8 \pm 1,7$  ч, что достоверно отличалось от показателей I группы и КГ ( $p < 0,05$ ). Тогда как средняя продолжительность безводного промежутка в I группе и КГ была сопоставима и достоверных различий не имела ( $p > 0,05$ ).

Средняя масса новорожденных в группах исследования была сопоставимой ( $p > 0,05$ ). А оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте была высокой (выше 8 баллов) и также существенно в группах не различалась ( $p > 0,05$ ).

Анализ структуры травм мягких тканей родового канала в исследуемых группах показал, что пациентки II группы наиболее часто подвергались интрапаритальным механическим повреждениям родовых путей абсолютно на всех уровнях (табл. 4). Чаще всего у них регистрировались такие повреждения как разрыв стенки влагалища – 17 (56 %) и разрыв промежности – 13 (44 %) ( $p < 0,05$ ). Также у пациенток II группы чаще всего требовалось выполнять в родах такие операции как эпизио- и перинеотомия 7 (24 %) ( $p < 0,05$ ).

В то же время, пациентки I группы, получившие комплексное лечение рецидивирующего КВВ в III триместре беременности препаратом *интерферон  $\alpha 2b$  с таурином* (по 1 суппозиторию в дозе 250 000МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней), достоверно реже имели родовые травмы шейки, влагалища и промежности в сравнении со II группой ( $p < 0,05$ ). При этом регистрируемая у пациенток I группы частота травм мягких тканей родового канала не имела достоверной разницы с соответствующими показателями КГ ( $p > 0,05$ ). Сопоставимым было также и количество случаев рассечения промежности в родах среди пациенток I группы и КГ ( $p > 0,05$ ).

В обследуемых группах все пациентки с травмами мягких тканей родового канала наблюдались с первых суток послеродового периода. Жалобы на боли и отек в области послеродовых швов в течение 1-2 дней после родов наиболее часто отмечали роженицы II группы – 20 (68 %) пациенток ( $p < 0,05$ ). Аналогичные жалобы в I группе регистрировались у 5 (16 %) женщин, что достоверно не отличалось от КГ – 4 (15 %) роженицы ( $p > 0,05$ ).

Гиперемия в области швов через 1-2 суток не выявлялась ни у одной из рожениц I группы и КГ ( $p > 0,05$ ). В ходе проведения исследования 1 роженица (4 %) I группы на 4-й день предъявила жалобы на жжение во влагалище. Однако при физикальном обследовании отека и гиперемии в области швов не выявлено. У пациенток II группы явления гиперемии сохранялись на протяжении 3-4 суток послеродового периода и имели место в 18 (60 %) случаях ( $p < 0,05$ ).

На 5-е сутки послеродового периода оценивался характер заживления швов, при разрывах шейки матки проводился осмотр в зеркалах. У всех рожениц I группы отмечено

заживление швов первичным натяжением без признаков инфекции, что соответствует показателям в КГ ( $p > 0,05$ ). Все роженицы обеих групп выписаны домой с новорожденными на 5-е сутки послеродового периода. В то же время, у 6 (20 %) рожениц II группы выявлены признаки инфицирования швов с частичным расхождением. Инфекция швов промежности протекала без эпизодов подъема температуры тела и сопровождалась исключительно изменениями воспалительного характера во влагалищных мазках (более 50-60 лейкоцитов в поле зрения, присутствие кокковой флоры, мицелия грибка и ключевых клеток). Такое заживление послеродовых швов требовало дополнительного назначения санации влагалища (обработка раствором перекиси водорода, тампоны с гипертоническим раствором, а также местная антибактериальная терапия). После проведения дополнительной обработки послеродовых швов в течение 5-ти дней все пациентки II группы демонстрировали положительный клинический эффект с сохранением минимальных явлений воспаления в мазках у 2 (8 %) рожениц (количество лейкоцитов 10-15 в поле зрения). После проведенной дополнительной терапии роженицы II группы с новорожденными были выписаны домой на 10 сутки. Наложения вторичных швов ни в одном из случаев не потребовалось.

## ВЫВОДЫ

1. О высокой эффективности препарата *интерферон  $\alpha 2b$  с таурином* в предродовой санации влагалища беременных с рецидивирующим КВВ свидетельствуют результаты микробиологического контроля на 7-й день после завершения комбинированного лечения, где пациентки I группы демонстрируют полное клиническое и этиологическое выздоровление в 28 (92 %) случаях. Тогда как на фоне 100 % клинического выздоровления микологическая элиминация у пациенток, получающих стандартную антимикотическую терапию без иммуномодуляторов, установлена лишь у 11 (36 %) беременных ( $p < 0,05$ ).

2. Включение препарата *интерферон  $\alpha 2b$  с таурином* в антимикотическую терапию рецидивирующего КВВ в III триместре беременности демонстрирует благоприятную динамику ряда иммунологических показателей, о чем свидетельствуют достоверное увеличение уровня Т-лимфоцитов, показателей CD4+ и CD8+, а также увеличение иммунологического индекса у пациенток I группы ( $p < 0,05$ ) и сопоставимость данных показателей с таковыми в КГ ( $p > 0,05$ ).

3. Проведенное клиническое исследование применения препарата *интерферон  $\alpha 2b$  с таурином* в лечении рецидивирующего КВВ беременных перед родами демонстрирует низкую частоту родового травматизма на уровне шейки (8 %), влагалища (4 %) и промежности (4 %) у пациенток I группы, что не имело статистически значимых различий с соответствующими показателями КГ ( $p > 0,05$ ). Это позволяет рекомендовать интерферон  $\alpha 2b$  с таурином как высокоэффективное средство в профилактике и снижении частоты возникновения травм мягких тканей родового канала.

4. Применение препарата *интерферона α2b с таурином* в лечении рецидивирующего КВВ беременных перед родами привело к благоприятному течению послеродового периода у всех пациенток с травмами мягких тканей родового канала в I группе, тогда как во II группе явления гиперемии на протяжении 3-4 суток послеродового периода сохранялись у 18 (60 %) женщин, а у 6 (20 %) рожениц на 4-е сутки были выявлены признаки инфицирования швов с частичным расхождением ( $p < 0,05$ ).

5. При использовании препарата *интерферона α2b с таурином* в лечении рецидивирующего КВВ беременных перед родами случаев возникновения нежелательных побочных реакций у рожениц и у новорожденных не отмечено.

**Профілактика акушерського травматизму та ускладнень пuerperium у жінок, страждаючих рецидивуючим кандидозним вульвовагінітом**  
С.Р. Галич, О.М. Каланжова

У роботі представлені результати комплексного інтравагінального використання антимікотичного препарату та інтерферону α2b з таурином в лікуванні рецидивуючого кандидозного вульвовагініту (КВВ) у вагітних перед пологами як одного з напрямків профілактики та зниження у них частоти виникнення травм м'яких тканин

родового каналу. Визначена імунологічна роль препарату інтерферону α2b з таурином у підвищенні ефективності антимікотичних терапевтичних схем у вагітних у III триместрі. Доведено суттєвий сприятливий вплив препарату інтерферону α2b з таурином на попередження виникнення родового травматизму у пацієнок з рецидивуючим КВВ і перебіг у них післяпологового періоду.

**Ключові слова:** вагітність, рецидивуючий кандидозний вульвовагініт, родовий травматизм, інтерферон α2b з таурином.

**Prevention of delivery injuries and puerperium complications in patients with relapsing candidal vulvovaginitis**  
SR Galych, OM Kalanzhova

The article presents results of the complex intravaginal use of an antifungal agent and interferon α2b + taurine in the treatment of relapsing candidal vulvovaginitis (CVV) in pregnant women before delivery as one of procedures for the prevention and reducing the incidence of injuries of soft tissues of birth canal. Interferon alfa-2b + taurine has been found to increase the efficacy of antifungal regimens in the third trimester of pregnancy. Interferon alfa-2b + taurine has been found to have a significant favorable effect in the prevention of delivery injuries and puerperium complications in patients with relapsing CVV.

**Key words:** pregnancy, relapsing candidal vulvovaginitis, delivery injuries, interferon α2b + taurine

**Сведения об авторах**

**Галич Светлана Родионовна** – Одесский национальный медицинский университет, 65000, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного, 32; тел.: (048) 750-01-77

**Каланжова Ольга Михайловна** – Одесский национальный медицинский университет, 65000, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного, 32; тел.: (096) 763-19-24

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Зиганшин А.М. Факторы риска возникновения травм промежности / А.М. Зиганшин, В.А. Кулавский // IX всероссийский научный форум «Мать и дитя» – М., 2007. – С. 84–85.  
2. Зиганшин А.М. Способ прогнозирования травмы мягких тканей родовых путей / А.М. Зиганшин, В.А. Кулавский // III международный конгресс по репродуктивной медицине: спец. выпуск. «Проблемы репродукции» – М., 2009. – С. 79.  
3. Синчихин С.П. Современные аспекты вульвовагинального кандидоза (Обзор литературы и результаты собственных исследований) / С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев, А.А. Сувернева. Consilium medicum, 2009. – Т. 11, № 6. – С. 42–46.  
4. Карапетян Т.Э. Беременность и вагинальный кандидоз: современное состояние проблемы: обзор литературы / Т.Э. Карапетян // Гинекология. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 4–8.  
5. 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.  
6. Хаитов Р.М., Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Клиническая медицина 2009. – 9 (1): 34–47.  
7. Modified classification of microscopic evaluation of vulvovaginal infections / J. Masata, M. Poislovb, A. Jedlickovb [et al.] // Ceskb gynekologie. – 2010. – Vol. 75, № 3. – P. 199–208.  
8. Андронов А.М. Теория вероятности и математическая статистика / А.М. Андронов, Е.А. Копытов, Л.Я. Гринглаз. – СПб.: Питер, 2004. – 460 с.  
9. Гейро О.А. Клинико-лабораторная характеристика генитального кандидоза у беременных женщин / О.А. Гейро // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 32–36.

Статья поступила в редакцию 28.08.2013

# Особливості психоемоційного стану у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом

О.В. Сорокін<sup>1</sup>, В.І. Медведь<sup>2</sup>, Л.Є. Туманова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Міський пологовий будинок № 1, м. Кіровоград

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ

У статті викладено порівняльний аналіз психоемоційного стану вагітних з великим інтергенетичним інтервалом, вікових першовагітних та жінок з перервою між пологами 3–5 років, яка вважається найбільш прийнятною. Використання таких методик, як Міннесотський багатоаспектний особистісний опитувальник (ММРІ), колірний тест Люшера та тест «дослідження тривожності» Спілбергера, дозволяє скласти об'єктивну психологічну оцінку особистості, визначити дані психоемоційного стану та рівень тривожності у обстежених жінок, що дає можливість розробити індивідуальну програму спостереження таких вагітних.

**Ключові слова:** вагітність з великим інтергенетичним інтервалом, психоемоційний стан, Міннесотський багатоаспектний особистісний опитувальник, колірний тест Люшера, тест «дослідження тривожності» Спілбергера.

Проведення дослідження перебігу вагітності та якості життя у жінок з великим інтергенетичним інтервалом привернуло увагу до низки явних особливостей психоемоційного стану даного контингенту вагітних, що, на нашу думку, мало значний вплив на перебіг як вагітності в цілому, так і пологів та післяпологового періоду. Ураховуючи, що кількість пацієнок даної групи має чітку тенденцію до зростання (у 1987 р. – 1,98% серед усіх вагітних, у 1997 р. – 2,75%, в 2007 р. – 10,7%, в 2010 р. – 12,2%), дане питання має безперечно актуальність та викликає певний інтерес [1].

Накопичений життєвий досвід, соціальні та економічні здобутки, досвід виховання дітей, а часом – і онуків, змушують жінок, що свідомо вирішили народити вдруге через 10 і більше років, зважено та ретельно ставитися до найменшої дрібниці, піддаючи глибокому аналізу кожний день виношування вагітності. Перед жінкою постають життєво важливі запитання: чи вдасться виносити та народити цілком здорову дитину? В який спосіб народжувати? Як бути з грудним вигодовуванням? Чи вистачить здоров'я виростити та підняти на ноги цю дитину? Особливі емоції та хвилювання викликає запитання «як повідомити першу дорослу дитину, що в сім'ї з'явиться ще одна маленька людина», як буде сприйнято цю інформацію. Адже батькам є дуже важливим позитивне ставлення старшої дитини від самого початку, адже в майбутньому саме на неї може лягти відповідальність за молодшого члена родини. Можливо, їй тягар матеріальних турбот про нього.

Значне занепокоєння викликають у жінок хронічні хвороби, що мають місце майже у кожній в другій половині життя.

Ці та велика кількість інших важливих питань об'єктивно стають підґрунтям для постійних хвилювань, що можуть провокувати загрозу невиношування, розлади сну та харчування, дестабілізацію сімейного ладу, погіршують стосунки з друзями та колегами. Слід зазначити і те, що рішення жінки, яка має дорослу дитину, до-

сягла 40-річного віку або вже перетнула цей рубіж, народити вдруге, не завжди отримує адекватну оцінку з боку оточуючих і часом викликає, щонайменше здивування, що також не додає впевненості майбутній мамі.

**Мета дослідження:** вивчити особливості психоемоційного стану та рівень тривожності у жінок з великим інтергенетичним інтервалом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили серед трьох груп вагітних: 100 жінок з великим інтергенетичним інтервалом ( $\geq 10$  років) – I група (основна), 100 вікових першовагітних ( $\geq 35$  років) – II група та 100 жінок, що народжували з оптимальним інтервалом 3–5 років, – III група.

Для об'єктивного оцінювання психоемоційного стану та подальшого розроблення комплексу психологічних профілактичних заходів використали: методiku ММРІ (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) – Міннесотський багатоаспектний особистісний опитувальник, колірний тест Люшера, тест «дослідження тривожності» Спілбергера.

Міннесотський багатоаспектний особистісний опитувальник, запропонований С. Хатусеєм і Дж. Маккінлі в 1940 р., є базисною психодіагностичною методикою з реалізації типологічного підходу до вивчення особистості і посідає провідне місце серед інших особистісних опитувальників у психодіагностичних дослідженнях, виявляє повний спектр структурних компонентів особистості: характерологічні особливості, мотиваційну спрямованість, самооцінку, форми міжособистісної поведінки, типи реагування на стрес, провідні потреби, фон настрою, ступінь адаптивності особистості, наявність психічних відхилень і порушень, властивості темпераменту, суїцидальність тощо [2, 6].

На особливості «профілю особистості» впливають вік, стать, освіта обстежуваного, його ставлення до процедури тестування і деякі інші фактори. Відповіді фіксують за допомогою спеціальних «ключів» та після подальшого кількісного оброблення заносять у профільний лист, що має 3 оцінні і 10 базисних шкал. До оцінних відносять шкалу «брехні» (щирість відповідей), достовірності результатів, корекції (неусвідомлений контроль поведінки). Назва базисних шкал відображає первинну клінічну спрямованість метода: 1 – іпохондрія; 2 – депресія; 3 – істерія; 4 – психопатія; 5 – мужність – жіночість; 6 – параноїальність; 7 – психастенія; 8 – шизоїдність; 9 – гіпоманія; 10 – соціальна інтроверсія [2, 4, 6].

Співвідношення показників кожної зі шкал утворює профіль особистості, діагностичне значення якого не зводиться до інтерпретації окремо взятих шкал і визначається змістовним аналізом комбінації показників за різними шкалами. Таким чином досягається можливість не тільки виявлення індивідуальних властивостей особистості в нормі та патології, а й фіксація тієї області надмірно виражених рис характеру, що перебувають на



Таблиця !

Профіль особливостей у обстежених вагітних, %

| Група | Сума балів |      |      |     |      |     |     |
|-------|------------|------|------|-----|------|-----|-----|
|       | 60         | 70   | 80   | 90  | 100  | 110 | 120 |
| I     | -          | 10*^ | 10*^ | 20* | 40*^ | 10* | 10* |
| II    | -          | 15*  | 25   | 20* | 25*  | 10* | 5   |
| III   | 15         | 60   | 20   | 5   | -    | -   | -   |

Примітки: \* – вірогідність відносно III групи; ^ – вірогідність відносно II групи.

межі нормального і психопатичного розвитку, яка отримала назву акцентуації характеру. Досить поширений у різних сферах фундаментальних і прикладних психологічних досліджень, метод з високою достовірністю виявляє індивідуально-особистісні особливості, тип реагування на стрес, спрямованість і спонукальну силу мотивації, захисні і компенсаторні механізми і цілу низку інших властивостей особистості [2, 3, 6].

На кожне з тверджень обстежувані жінки давали відповідь: «вірно», «невірно», «не могу сказати». Відповідь, що збігається з «ключем», оцінювали в один бал. Варіанти тверджень, що пропонували пацієнткам, були на картках, які обстежувана розклала на три групи відповідно зі своєю відповіддю. Отримані дані заносили в стандартний реєстраційний бланк, в якому зазначали також відомості про обстежувану і час, витрачений на розкладання карток. Завершували обстеження побудовою «профілю особистості», який викреслювали на спеціальних бланках (для жінок він є окремих), де бальні оцінки переводили в стандартні, так звані Т-оцінки із середнім значенням 50 і стандартним відхиленням 10.

Для прискорення інтерпретації структури показників, економного опису «профілю» використовували систему його числового кодування. Для цього шкали записували за їх цифровим позначенням у такому порядку, щоб на першому місці опинилася шкала з найбільш високими показниками, а потім – решта в міру зниження. За допомогою спеціальних знаків позначали, наскільки високо розташовані шкали «профілю» (наприклад: розташовані на рівні 120 Т – «!», 110–119 Т – «!», 100–109 Т – «\*\*») [2, 4–6].

Дослідження проводили за основними клінічними шкалами ММРІ:

1. Шкала іпохондрії (HS), яка визначає «близькість» обстежуваної до астеноневротичного типу особистості.
2. Шкала депресії (D), яка призначена для визначення ступеня суб'єктивної депресії, морального дискомфорту.
3. Шкала істерії (Hy) – розроблена для виявлення осіб, схильних до невротичних реакцій конверсійного типу (використання симптомів фізичного захворювання як засіб вирішення складних ситуацій).
4. Шкала психопатії (Pd) – спрямована на діагностику соціопатичного типу особистості.
5. Шкала маскуліності – фемінності (Mf) – призначена для вимірювання ступеня ідентифікації обстежуваної з роллю чоловіка або жінки, що пропонується суспільством.
6. Шкала параної (Pa), яка дозволяє судити про наявність «надцінних» ідей, підозрливості (паранояльний тип особистості).
7. Шкала психастенії (Pt), за допомогою якої встановлюють подібність обстежуваної з хворими, що страждають на фобії, нав'язливі дії і думки (тривожно-недовірливий тип особистості);
8. Шкала шизофренії (Sc) – спрямована на діагностику шизоїдного (аутичного) типу особистості.
9. Шкала гіпоманії (Ma), яка визначає ступінь «близькості» обстежуваної до гіпертимного типу особистості.

Особливістю ММРІ є використання у ньому чотирьох оцінних шкал:

- 1) шкала «?» може бути названа шкалою умовно, тому що немає певних тверджень, які до неї відносяться. Реєструються кількість тверджень, які обстежувана не змогла віднести ані до «вірно», ані до «невірно»; 2) шкала «брехні» (L) – призначена для оцінювання щирості обстежуваної; 3) шкала вірогідності (F) – створена для виявлення недостовірних результатів (пов'язаних з недбалістю обстежуваної), а також агравації та симуляції; 4) шкала корекції (K) – введена для того, щоб зменшити

спотворення, що вносяться надмірною недоступністю і обережністю обстежуваної [2, 6].

Співвідношення між показниками, отриманими за цими шкалами, дозволили судити про достовірність результатів обстеження.

Водночас враховують, що значення одного і того самого показника як «патологічного» може змінюватися від шкали до шкали. Ми дотримувались твердження про те, що не слід буквально трактувати інтерпретації шкал ММРІ, зокрема, не можна вважати, що високий показник за шкалою шизофренії свідчить про її наявність. Дослідження спиралось на те, що за допомогою шкал ММРІ «вимірюється» не, скажімо, істерія, а симптоми, притаманні особам з даними психічним розладом. Крім того, на особливості «профілю особистості» впливають вік, стать, освіта обстежуваного, його ставлення до процедури тестування і деякі інші фактори. Ураховували також, що будь-які висновки, що отримують із інтерпретації провідних піків профілю, повинні бути підтвержені показниками інших шкал, і, безумовно, незалежно від результатів, отриманих за допомогою ММРІ, даними про особу обстежуваної.

При інтерпретації отриманих результатів виходили з того, що будь-який показник, котрий дорівнює 70 Т або вище (пік «профілю»), приймають за нормативний для виявлення патологічних відхилень. Високими оцінками за всіма шкалами після побудови профілю особистості є оцінки, що перевищують 70, низькими – менше 40 [5, 6].

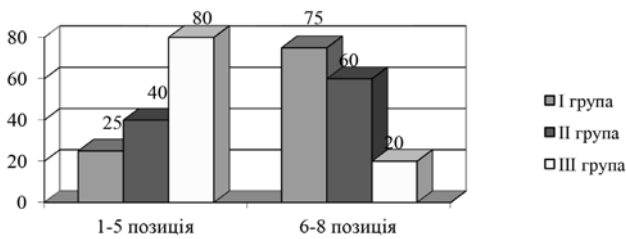
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Підсумкові результати за групами дослідження наведено в табл. 1.

Результати дослідження свідчать, що пацієнтки як I, так і II груп, знаходяться в діапазоні високих оцінок – від 70 до 120, в той час як III група – від 60 до 90. Пацієнтки I групи помітно виділяються серед осіб інших груп високим відсотком оцінок 100 – 40. Відсотки оцінок 70, 90, 110 є подібними в I та II групах. Удвічі більші відсотки пацієнток I групи по відношенню до II за оцінками 90 і 120. У III групі 75% пацієнток мають нормативний пік профілю і лише 25% виходять за його межі. У I групі 90% пацієнток мають високі оцінки і лише 10% нормативні, а в II – 85% і 15% відповідно.

Колірний тест Люшера, відомий також як «восьми-колірний тест», заснований на припущенні про те, що вибір кольору нерідко відображає налаштованість людини на певну діяльність, настрій, функціональний стан і найстійкіші риси особистості. Колірна діагностика дозволяє виміряти психофізіологічний стан людини, його стійкість до стресу, активність і комунікативні здібності. Тест Люшера дозволяє визначити причини психологічного стресу, який може призвести до появи фізіологічних симптомів [7–9].

Результати колірної діагностики Люшера дозволяють провести індивідуальне оцінювання і дати професійні рекомендації щодо того, як можна уникнути психологічного



**Оцінка психоемоційного стану обстежених жінок (Люшер)**

стресу і фізіологічних симптомів, до яких він призводить.

Психологи, які застосовують тест Люшера в своїй практиці, стверджують, що він дозволяє провести швидкий і глибокий аналіз особистості людини на основі інформації, отриманої при простому ранжируванні кольорів [7, 8].

Тест Люшера проводили за повним варіантом («клінічний колірний тест»), який найбільшою мірою розкриває особистість і складається з 7 кольорних таблиць («сірого кольору», «8 кольорів», «4 основних кольорів», «синього кольору», «зеленого кольору», «червоного кольору», «жовтого кольору»). Сама процедура тестування полягає в упорядкуванні кольорів за ступенем їх суб'єктивної приємності. Тестування проводять при природному освітленні, проте неприпустимим є вплив на таблицю кольорів прямого сонячного світла. Інструкція передбачає прохання відмовитися від асоціацій, пов'язаних з модою, традиціями, загальноприйнятими смаками і намагатися вибирати кольори, виходячи тільки зі свого особистого ставлення.

Кожен з 8 кольорів тесту ретельно підбирали за своїм спеціальним психологічним і фізіологічним значенням – своєю структурою – з цією метою протягом п'яти років проводили попередні дослідження з 4500 відтінками кольорів. Їхнє значення є універсальним, воно залишається незмінним для різних країн, не залежить від віку, є однаковою для чоловіків і жінок, освічених і неосвічених або «цивілізованих» та «нецивілізованих» [8, 10].

Багато хто відчуває упередження проти «психологічних тестів» перш за все, якщо їм доводиться давати відповіді на незліченні, що віднімають багато часу, запитання, або якщо їх змушують сортувати безліч карток. Досвід роботи з тестом Люшера свідчить, що число тих, хто його не сприймає, дуже невелике. Тест привабливий, його можна швидко провести, а тестовані пацієнти при цьому не вважають, що вони принижують свою гідність, вибираючи колір. Можливо, вони змінили б свою думку, якби знали, наскільки розвінчувальним є тест насправді [8, 9, 11].

Оскільки вибір кольору заснований на несвідомих процесах, він свідчить про те, якою є людина насправді, а не на те, яким вона себе уявляє або якою би вона хотіла бути, як це часто трапляється при використанні опитувальних методів.

У результаті тестування одержуємо вісім позицій: перша і друга – явна перевага (позначаються ++); третя і четверта – перевага (позначаються x x); п'ята і шоста – байдужість до кольору (позначаються = =); сьома і восьма – антипатія до кольору (позначаються --).

Таблиця 2

**Стан тривожності в обстежених вагітних (за Спілбергером), %**

| Група | Сума балів |       |      |
|-------|------------|-------|------|
|       | ≤ 30       | 31–44 | ≥ 45 |
| I     | 10**       | 20**  | 70** |
| II    | 20*        | 30*   | 50*  |
| III   | 50         | 40    | 10   |

На підставі аналізу понад 36 000 результатів досліджень М. Люшер дав зразкову характеристику обраних позицій: 1-а позиція – колір, який подобається найбільше, вказує на основний спосіб дії, тобто засіб для досягнення цілей, що стоять перед обстежуваним; 2-а позиція – зазвичай колір в цій позиції також позначається знаком «+», і в цьому випадку він означає мету, до якої прагне випробуваний; 3-я і 4-а позиції – зазвичай кольори, що стоять у цих позиціях, позначаються знаком «x» і вказують на справжній стан речей, ситуацію або образ дії, що впливає з даної ситуації (наприклад, синій колір у цьому випадку буде означати – підослідний відчуває, що знаходиться в обстановці спокою або ж що обстановка вимагає, щоб він діяв спокійно); 5-а і 6-а позиції – кольори, що знаходяться в цих позиціях і позначені знаком «=», вказують на специфічні особливості, що не викликають неприязнь, не асоціюються з існуючим станом справ, незадіяні в даний момент резерви, особливості особистості; 7-а і 8-а позиції – колір в цих позиціях, позначений знаком «-», означає існування пригніченої потреби або потреби, яку слід придушити тому, що її реалізація призвела б до несприятливих наслідків [7,8].

Інтерпретація результатів. Одним із прийомів трактування результатів вибору є оцінка положення основних кольорів. Якщо вони займають позицію далі п'ятої, це означає, що охарактеризовані ними властивості, потреби не задоволені, отже, мають місце тривожність, негативний стан.

Результати тестування за групами дослідження наведені на малюнку.

I група помітно вирізняється високим відсотком за 6–8-ю позиціями – 75% проти 20% III групи і на 15% перевищує показник II групи, що свідчить про високий рівень тривожності вагітних з великим інтергенетичним інтервалом. Лише 25% жінок I групи відчувають себе впевнено.

Тест «дослідження тривожності» Спілбергера є інформативним способом самооцінки рівня тривожності на даний момент (реактивна тривожність як стан) і особистісної тривожності (як стійка характеристика людини). Метод розроблений Ч.Д. Спілбергером і адаптований Ю.Л. Ханінім.

Вимірювання тривожності як властивості особистості є особливо важливим, оскільки ця властивість багато в чому зумовлює поведінку суб'єкта. Певний рівень тривожності – природна й обов'язкова особливість активної діяльної людини. У кожній людини існує свій оптимальний, або бажаний, рівень тривожності – це так звана корисна тривожність. Оцінка людиною свого стану в цьому відношенні є для нього істотним компонентом самоконтролю та самовиховання [11–13].

Під особистісною тривожністю розуміють стійку індивідуальну характеристику, яка відображає схильність суб'єкта до тривоги і передбачає наявність у нього тенденції сприймати досить широкий спектр ситуацій як загрозових, відповідаючи на кожен з них певною реакцією. Як схильність, особиста тривожність активізується при сприйнятті певних стимулів, розцінюється людиною як небезпечна для самооцінки, самоповаги. Ситуативна або реактивна тривожність як стан характеризується суб'єктивно пережитими емоціями: напруженням, занепокоєнням, стурбованістю, нервозністю. Цей стан виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і може бути різним за інтенсивністю та динамічністю в часі.

Особи, що відносяться до категорії «високотривожних», схильні сприймати загрозу своїй самооцінці і життєдіяльності у великому діапазоні ситуацій і реагувати дуже вираженим станом тривожності. Якщо психологічний тест виявляє у випробуваного високий показник осо-

бистісної тривожності, то це дає підставу припускати в нього появу стану тривожності у різноманітних ситуаціях, особливо коли вони стосуються оцінки його компетенції та престижу.

Особам з високою оцінкою тривожності слід формувати почуття впевненості та успіху. Їм необхідно переносити акцент із зовнішньої вимогливості, категоричності, високої значущості в постановці завдань на змістовне осмислення діяльності та конкретне планування завдань.

Для «низкотривожних» людей, навпаки, потрібно пробудження активності, підкреслення мотиваційних компонентів діяльності, збудження зацікавленості, збільшення почуття відповідальності у вирішенні тих чи інших завдань.

Стан реактивної (ситуаційної) тривоги виникає при потраплянні в стресову ситуацію і характеризується суб'єктивним дискомфортом, напруженням, занепокоєнням і вегетативним збудженням. Природно, цей стан відрізняється нестійкістю в часі і різною інтенсивністю залежно від сили впливу стресової ситуації. Таким чином, значення підсумкового показника за даною підшкалою дозволяє оцінити не тільки рівень актуальної тривоги випробуваного, а й визначити, чи знаходиться він під впливом стресової ситуації і яка інтенсивність цього впливу на нього.

Особистісна тривожність є конституційною межею, що зумовлює схильність сприймати загрозу в широкому діапазоні ситуацій. За високої особистісної тривожності кожна з цих ситуацій буде володіти стресовим впливом на суб'єкта і викликати у нього виражену тривогу. Дуже висока особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними і невротичними зривами і психосоматичними захворюваннями [10–13].

Зіставлення результатів по обох підшкалах дає можливість оцінити індивідуальну значущість стресової ситуації для випробуваного.

#### Сведения об авторах

**Сорокин Алексей Владимирович** – Городской родильный дом № 1, г. Кировограда; 25000, г. Кировоград, ул. Е.Журливой, 1; тел.: (0522) 34-57-70

**Медведь Владимир Исаакович** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-69

**Туманова Лариса Евгеньевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-31

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Туманова Л.Е. Динаміка частоти пологів у жінок з великим інтергенетичним інтервалом / Л.Е. Туманова, О.В. Сорокін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 67–70.
2. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности (структура, основы интерпретации, некоторые области применения). – М.: Фолиум, 1994. – 175 с.
3. Клиническая психология. Словарь / Под ред. Творогова Н.Д. – М.: ПЕР СЭ, 2007.
4. Блейхер В.М., Крук И.В. Патопсихологическая диагностика. – К.: Здоров'я, 1986. – 280 с.
5. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult / В.П. Зайцев // Психол. журнал. – 1981. – № 3. – С. 118–123.
6. Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СММЛ (ММРЛ). Практическое руководство. – М.: Речь, 2007. – 224 с.
7. Люшер М. Цвет вашего характера. – М.: Вече, Персей, АСТ, 1996.
8. Собчик Л.Н. Метод цветовых выборов – модификация восьмицветового теста Люшера. Практическое руководство. – СПб.: Речь, 2007. – 128 с.
9. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и профессиональное самоопределение личности: прак. руководство по психологической диагностике – СПб.: Речь, 2005. – С. 44–49.
10. Диагностика эмоционально-нравственного развития /Ред. и сост. И.Б. Дерманова. – СПб.: Издательство «Язык», 2002. – С. 124–126.
11. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие /Под ред. проф. О.А. Прохорова. – СПб, 2004. – С. 121–122.
12. Елисеев О.П. Практикум по психологии личности. – СПб.: Питер, 2004.
13. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. – Самара: БАХРАХ-М, 2001.

Статья поступила в редакцию 28.06.2013



# Вазомоторный ринит при беременности: особенности течения и лечения

Л.Г. Назаренко, О.И. Козловец

Харьковская медицинская академия последипломного образования  
КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», г. Харьков

Представлена обзорная информация о роли вазомоторного ринита (ВМР) во время беременности как состояния, обусловленного изменениями, характерными для беременности как явления, весьма часто сопутствующего беременности и негативно влияющего на качество жизни женщины. Приведены данные собственного исследования, продемонстрировавшие распространенность ВМР до 85% бессимптомных беременных. Показана высокая эффективность применения назального спрея на основе гипертонического раствора океанической воды в устранении симптомов ВМР

**Ключевые слова:** вазомоторный ринит, беременность, назальный спрей, гипертонический.

Вазомоторный ринит (ВМР) в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний, хотя его истинная частота остается неуточненной, поскольку такое явление, как насморк, в повседневной жизни далеко не всегда служит поводом к обращению за медицинской помощью.

Ринит – синдром воспаления слизистой оболочки носа. По определению, вазомоторный (vasomotor – сосудодвигательный) ринит – хроническое заболевание, при котором дилатация сосудов носовых раковин или назальная гиперреактивность формируются под воздействием неспецифических экзогенных или эндогенных факторов (исключая иммунологические реакции). В результате перестает контролироваться объем поступающего воздуха, а, следовательно, нарушается дыхание – жизненно необходимый процесс, от согласованности в осуществлении которого зависит функционирование всего организма.

Для понимания сущности патологических изменений, составляющих основу ВМР, уместно рассмотреть общее строение носа (рис. 1) и привести нормальную схему морфо-функциональных процессов. Полость носа представляет собой тоннель грушевидной формы, по центру которого

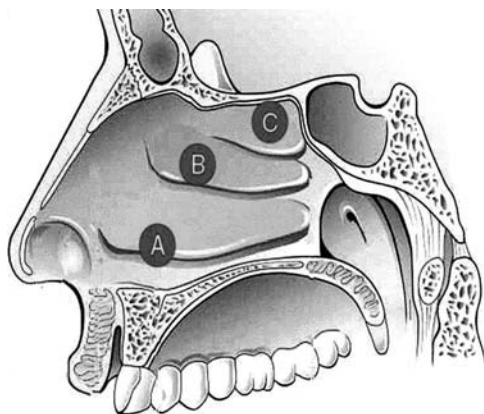


Рис. 1. Схема строения носовых пазух (обозначения в тексте статьи)

проходит перегородка, разделяющая его на две половины. На боковых стенках находятся носовые раковины – своеобразные складки, имеющие костную основу и покрытые слизистой оболочкой. Различают нижние (А), средние (В) и верхние (С) раковины. Слизистая оболочка, покрывающая носовые раковины, содержит в себе большое количество кровеносных сосудов – так называемые пещеристые сосудистые сплетения. Циркулирующая в этих сосудах кровь выполняет роль своеобразного теплоносителя, который обеспечивает обогрев вдыхаемого воздуха, проходящего через пространства полости носа, до температуры на выходе 28–30° С, а также его увлажнение. Благодаря существованию сложного нервно-рефлекторного механизма организм автоматически регулирует степень нагрева воздуха в зависимости от температуры внешней среды. Морфологическую основу его составляют сосуды пещеристых сплетений, отличающиеся мягкой стенкой, содержащей мышечные волокна, обеспечивающие способность расширяться и сужаться при определенных изменениях. Например, при вдыхании холодного воздуха пещеристые сплетения рефлекторно расширяются, усиливается приток крови в носовых раковинах, слизистая оболочка утолщается, воздух проходит по полости носа медленнее. Как следствие, увеличивается теплообмен и дыхание становится не таким свободным. Эпителий носовых раковин представляет собой барьер, предохраняющий дыхательные пути от патогенных микроорганизмов и загрязнения, здесь осуществляется локальная иммунологическая защита, обеспечиваемая макрофагами, активированными лимфоцитами, неспецифическими антителами. Этот механизм сравнивается с природным кондиционированием, обеспечивающим обработку воздуха перед поступлением в легкие.

Нетрудно представить, что, когда этот механизм не срабатывает полноценно, значительно возрастает нагрузка на легкие. В результате слизистая оболочка бронхов и легочные альвеолы быстрее «изнашиваются», что становится причиной их хронического воспаления. Нарушение носового дыхания при ВМР затрудняет аэрацию полости носа и околоносовых пазух, что может привести к гаймориту и другим синуситам. Формируется вредная привычка дышать ртом, и впоследствии горло и ротовая полость могут страдать от ангины, фарингита, ларингита или тонзиллита.

Снижение эффективности носового дыхания способствует сокращению глубины дыхательных движений и снижению вентиляции легких, что негативно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, нос и носовые пазухи как «входные ворота» дыхательной системы заслуживают весьма серьезного внимания.

Вазомоторный ринит по своей сути является функциональным нарушением регуляции тонуса сосудов носовых пазух. В МКБ-10 ВМР занимает место в разделе J30-J39 «Другие болезни органов дыхания», ему отводится рубрика J30.0 – «Ринит хронический вазомоторный неинфекционный», наряду с разновидностями аллергического ринита (рубрики J30.1-4).



**Рис. 2. Патофизиологические основы возникновения ВМР – «порочный круг»**

Эпидемиология ВМР в Украине до настоящего времени не была предметом специальных исследований, как и распространенность данного явления при беременности.

Симптомами ВМР является характерная триада:

- 1) попеременная заложенность *одной* из ноздрей;
- 2) возникновение ощущения заложенности в лежачем положении с той стороны, на которую человек ложится;
- 3) бесцветные, слизистые и при этом достаточно обильные выделения из носа (ринорея).

Прослежена причинная связь ВМР с «сосудистыми проблемами», прежде всего, вегетососудистой дистонией, снижением и повышением артериального давления, а также изменениями гормонального фона, поскольку манифестация симптомов весьма часто совпадает с пубертатным периодом, фазами менструального цикла, с беременностью [2].

У пациенток с ВМР доминирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы (ваготония), что проявляется снижением тонуса сосудов, приводит к возникновению в них застойных явлений. Дисфункция вегетативной нервной системы может отражаться эмоциональными и вегетативными расстройствами, своеобразной симптоматикой – периодической головной болью, чувством «тяжести» в голове, быстрой утомляемостью, раздражительностью, неустойчивостью настроения. Не исключено, что эти симптомы являются не причиной, а следствием нарушения носового дыхания, в том числе развившейся в результате ВМР гипоксией [4].

Все это позволяет составить представления о патофизиологических процессах, запускающих и реализующих ВМР, как о своеобразном «порочном круге» (рис. 2).

В клиническом отношении пусковыми факторами ВМР могут выступать холод, повышенная влажность, горячая или острая пища, алкоголь, табачный дым, факторы, загрязняющие окружающую среду, сильные запахи, эмоциональный стресс, прием некоторых лекарственных средств [5,6].

В спектре проблем, ассоциированных с беременностью, ВМР в настоящее время привлекает особое внимание. Во-первых, в медицинской практике все чаще фигурируют термины «ринит беременных», «насморк беременных», не совсем методологически корректные, поскольку данное явление не есть абсолютно специфичным для беременности. Во-вторых, при бе-

ременности имеются весьма серьезные предпосылки для запуска цепи патофизиологических процессов и появления характерной симптоматики. В-третьих, эмпирически установлено, что симптомы ВМР манифестируют у женщин в конце I триместра беременности, сохраняются в течение всей беременности и исчезают через несколько недель после родов [5]. Все это побуждает к обсуждению современного состояния проблемы «ВМР и беременность». Но прежде считаем целесообразным привести историческую справку по данному вопросу.

Впервые ринит у беременных как особое состояние был описан MacKenzie в статье «The physiological and pathological relations between the nose and the sexual apparatus of man» (1898 г.). В ней на основании наблюдений того, что у женщин во время менструации и беременности гораздо чаще, чем вне этих периодов, возникает ощущение заложенности носа, было высказано предположение о существовании связи между женской половой системой и функцией носа. Почти через 50 лет, в статье Mohun «Incidence of vasomotor rhinitis during pregnancy» (1943 г.) описано 20 случаев «вазомоторного ринита» у беременных, отмечено, что возникновение симптомов характерно для 3–7 мес беременности с сохранением на протяжении всего ее срока, с нормализацией состояния в течение 10 дней после родоразрешения. Одновременно Bernheimer и Ruskin описали случаи эффективного применения эстрогенов для лечения атрофического ринита (который в современной классификации ринитов относится к инфекционным, в отличие от ВМР). Эти факты способствовали формированию представлений о влиянии гормональных перестроек у беременных на развитие ринита. В дальнейшем появилась концепция роли стресса в возникновении ринита у беременных [9].

В 80-е годы XX века тему ринита у беременных начали достаточно активно изучать за рубежом. Долгое время предметом дискуссии служил вопрос, следует ли считать ринит беременных отдельной нозологией. По одной точке зрения, «носовые симптомы» рассматривались как следствие влияния беременности на существовавшую ранее патологию, возможно, скрытую, по другой – утверждалось, что «ринит беременных» является самостоятельным заболеванием. Определения этого состояния в различных источниках информации неоднородны: «заложенность носа, возникающая в конце I триместра беременно-

сти и исчезающая после родов»; «заложенность носа, субъективно ощущаемая в III триместре беременности». Наиболее полно характеризует данное явление определение, предложенное в 1999 году Ellegard: «затрудненность носового дыхания, присутствующая в течение последних 6 или более недель беременности без каких-либо других признаков инфекции дыхательных путей и без известного аллергического фактора, полностью разрешающаяся в течение двух недель после родов» [8]. В основу его были положены критерии, сформулированные на основании субъективной (от 0 до 4 баллов) и объективной (пиковая скорость выдоха через нос) оценки затруднения носового дыхания у женщин ежедневно с 15 нед беременности и в течение 1 мес после родов.

Представления о патогенезе ВМР при беременности отводят триггерную роль высокому уровню эстрогенов, в результате – ингибированию ацетилхолинэстеразы, повышению ацетилхолина в сыворотке крови, что проявляется отеком и гиперемией слизистой оболочки полости носа [4]. Как параллельный механизм развития ринита беременных рассматривается застой в сосудах носа из-за увеличения объема циркулирующей крови. Этому способствует также действие прогестерона в отношении ингибирования тонуса гладкомышечных клеток сосудов, а также задержки жидкости в организме, что может усиливать заложенность носа [8,9].

Последствием ухудшения носового дыхания при беременности, в общем представлении, является гипоксия организма матери и плода, что может стать иницирующим фактором дисфункции плаценты, прерывания беременности, задержки роста и внутриутробной гибели плода [6]. Назальная обструкция является наиболее частой причиной нарушения сна, что, в свете новых данных, ассоциировано с ростом акушерской и перинатальной патологии. Формирование при беременности бронхопатии при ВМР рассматривается как предпосылка к развитию артериальной гипертензии и преэклампсии [2, 7]. Предполагается, что патогенетической основой для реализации длительного интенсивного раздражения рефлексогенной зоны верхних дыхательных путей вследствие отека слизистой оболочки нижних носовых раковин является ослабление деятельности дыхательного, сосудодвигательного центров, высших отделов головного мозга [1].

Отсутствие четких представлений в отношении места и роли ВМР при беременности, неопределенность позиции в том, является ли данное состояние патологией беременности или транзитным явлением, которое не требует специального медицинского сопровождения, побудило нас к проведению настоящего клинического исследования.

**Цель исследования:** изучение распространенности симптомов ринита среди практически здоровых беременных, обоснование лечебных воздействий по их устранению или минимизации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе для проведения открытого исследования были приглашены 100 женщин из сплошного потока обратившихся для проведения скрининга II триместра. Критерием включения в исследование было отсутствие затруднений дыхания через нос вне беременности. Сроки наблюдения охватывали период от 20 до 41 нед беременности. Все пациентки состояли на учете в женской консультации, прошли клинико-лабораторное обследование, в том числе у специалиста оториноларинголога, в котором не были констатированы разновидности аллергического и инфекционного ринита, подтверждено нормальное анатомическое строение полости носа.

Для оценки симптомов ВМР определяли степень нарушения носового дыхания, выраженность симптомов ринореи, чихания. Нарушение носового дыхания разделяли на четыре категории: *отсутствие* нарушения дыхания через нос; нарушение дыхания через нос только в утренние часы (*незначительная*

*степень*), нарушение носового дыхания на протяжении всего дня с наибольшей выраженностью в горизонтальном положении (*умеренно выраженная степень*), дыхание через нос недостаточное, вынуждает ко сну в положении полусидя, сопровождается головной болью (*выраженная степень*). Выраженность симптомов чихания оценивали как *отсутствие* пароксизмов чихания, *незначительную* (1–2 приступа в неделю), *умеренно выраженную* (1–2 приступа в сутки), *значительную* (более 2 приступов в сутки). Симптом ринореи оценивали по трем градациям: отсутствие, умеренная ринорея, выраженная.

Для оценки особенностей адаптации сердечно-сосудистой системы на основе исследования вегетативного тонуса был использован расчет вегетативного индекса Кердо как объективная достоверная методика, легко воспроизводимая в условиях практического здравоохранения и не требующих дополнительных средств.

После получения информированного согласия на участие в исследовании, разъяснения сути проблемы, оценочных критериев симптоматики ВМР было проведено исходное анкетирование. По его результатам симптомы ВМР различной степени выраженности отметили 40 женщин, которые составили основную группу. Остальные 60 женщин были включены в группу сравнения. В дальнейшем, помимо изучения данных, приведенных в исходных анкетах (в том числе, о наличии симптомов ВМР в первой половине беременности), было запланировано три визита с интервалом 4 нед при беременности, а также возможность получения информации об исходе ВМР после родов.

Второй этап состоял из сравнительного контролируемого исследования, которое проведено для оценки лечебной тактики при ВМР. Под наблюдением были 20 женщин с симптомами ВМР в I триместре беременности, отобранные с соблюдением изложенных выше критериев включения и исключения. Для устранения симптомов ВМР им были даны соответствующие рекомендации. Независимо от степени выраженности ВМР, женщинам советовали спать, принимая более возвышенное положение головы. С учетом того, что отобранные наблюдения соответствовали критериям умеренно и значительно выраженного нарушения носового дыхания, им назначали назальные спреи на основе морской воды. В настоящей работе не преследовали цель сравнительной оценки различных средств на основе природных растворов соли, преимуществ тех или иных концентраций соли (изотоническая или гипертоническая), различных лекарственных форм для местного применения (раствор для промывания, спрей, капли). Во всех наблюдениях нами использован гипертонический назальный спрей Квикс® (Berlin-Chemie Menarini), который содержит натуральную воду Атлантического океана, разбавленную очищенной водой до концентрации 2,6%, а также ценные минералы и микроэлементы. Однородность группы обеспечивала получение достоверных результатов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин основной группы – 24,8±2,05 года – был таким же, как в группе сравнения, – 25,3±2,6 года. Анамнез жизни пациенток основной группы также значимо не отличался от группы сравнения. В обеих группах были единичные указания на заболевания органов дыхания (хронический тонзиллит в 2 и 3 наблюдениях, хронический гайморит по одному, без признаков обострения, хронический бронхит в 2 случаях основной и в 3 сравнительной группы), которые при развитии симптомов ВМР встречались не чаще, чем у бессимптомных женщин. По другим экстрагенитальным заболеваниям (ожирение, гипотиреоз, хронический гастрит, миопия) обе группы также практически не различались, за исключением такого вида патологии, как вегетососудистая дистония (ВСД). В основной группе у 35% женщин имела место ВСД по гипертоническому типу.



# КВІКС®

Гіпертонічний назальний спрей  
з водою Атлантичного океану



**Сила океану перемагає нежить!**

- **Ефективно зменшує набряк носових ходів та усуває закладеність носа**
- **Активно очищує носову порожнину та навколоносові пазухи**
- **Зволожує слизову оболонку носа**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Представництво в Україні: 02098, Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

Реклама медичного виробу. Перед застосуванням медичного виробу проконсультуйтеся з лікарем та обов'язково ознайомтеся з інструкцією для застосування. Повна інформація про вироб медичного призначення міститься в інструкції для застосування. Свідоцтво про державну реєстрацію № 9965/2012 від 03.12.2012 до 03.12.2015



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

ническому типу либо с ликворной гипертензией, в группе сравнения в 8,3% – ВСД по гипотоническому типу.

Большинство женщин с симптомами ВМР жаловались на нарушения сна, ухудшение аппетита утром, когда наиболее выражены были признаки ринореи, а также проявляли признаки психоэмоционального напряжения, что ограничивало их психическую и социальную активность. В 25% случаев женщины основной группы отмечали боль внизу живота, характерную для угрозы прерывания беременности, потребовавшую соблюдения постельного режима, госпитализации.

Повторный осмотр врача-оториноларинголога на основании передней и задней риноскопии, определения выделительной функции слизистой оболочки полости носа (по степени пропитывания ватных тампонов слизью за 10 мин) у всех женщин основной группы позволил остановиться на диагнозе «Вазомоторный ринит при беременности».

Доминирующим симптомом ВМР была заложенность носа (40 наблюдений – 100%). Сочетание трех симптомов отметили 22 женщины (55% от числа случаев ВМР). Каждую вторую беспокоила периодическая заложенность носа. Такое же количество женщин отмечали почти постоянную заложенность носа при принятии горизонтального положения либо попеременную заложенность одной из половин носа при положении на боку. У всех беременных наиболее выраженное затруднение дыхания через нос беспокоило в ночное время, что связано с повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в это время суток. Ринорею как изолированный симптом упоминали 5% женщин группы сравнения в I триместре, из них у 2% в III триместре присоединилась заложенность носа, а в остальных наблюдениях носовых симптомов в дальнейшем не было.

Как показали результаты анкетирования, 65% от общего числа женщин еще в I триместре беременности отмечали незначительную назальную обструкцию, которая в 25% носила временный характер и исчезла к началу нашего исследования, без каких-либо мероприятий. Нарушение дыхания через нос сохранилось в III триместре у 20% от общего числа, то есть у каждой второй женщины основной группы. К этому добавились 20 женщин из группы сравнения, которые в III триместре впервые пожаловались на появление симптомов ВМР. Таким образом, суммирование числа женщин, отмечавших во время беременности симптомы ВМР, позволяет констатировать весьма высокую распространенность данного явления – на уровне 85% (!). Причем следует отметить, что у каждой пятой практически здоровой беременной ВМР персистирует в течение всей беременности. Наши данные свидетельствуют о максимальной подверженности этому страданию в I триместре, но не подтверждают мнения о том, что рост распространенности ВМР пропорционален сроку беременности [4].

На втором этапе 20 женщин основной группы из обследованного на первом этапе контингента, у которых в III триместре сохранились симптомы ВМР, послужили контролем по отношению к «экспериментальной» группе. В этой группе женщины с ВМР с I триместра применяли назальный спрей Квикс®, по 2–3 орошения каждого из носовых ходов 3 раза в день и дополнительно по необходимости.

Избрав гипертонический спрей при ведении женщин с ВМР при беременности, мы сознательно отказались от назначения медикаментов-деконгестантов – производных имидазола (нафтизин, називин и пр.), обеспечивающих противоотечное действие, реализуемое, как известно, за счет вызываемого ими спазма сосудов слизистой оболочки мембраны носа непосредственно за счет активации  $\alpha$ -адренорецепторов. Именно с этой группой препаратов сегодня связывают в ряде случаев медикаментозный ринит как результат частого использования более пяти дней, а также – необратимый атрофический ринит в случаях более длительного применения. Не исключено, что эта группа препаратов обладает кумулятивным эффектом в отно-

шении повышения маточного тонуса, что должно служить предупреждением для строго обоснованного применения во время беременности [10].

Выбор средства, основанного на гипертоническом растворе, был обусловлен тем, что таким образом представлялось возможным обеспечить не менее выраженный, чем у изотонического раствора, процесс очищения и увлажнения слизистой оболочки мембраны носа, но и дополнительно использовать присущее ему натуральное противоотечное действие, реализуемое благодаря осмотическому эффекту.

Регламент повторных исследований также предполагал визиты каждые 4 нед, что позволило применительно к беременности, оценить краткосрочный (менее 4 нед по окончании применения) и долговременный эффекты от применения спрея.

Клинически значимых ощущений жжения, раздражения не было зафиксировано, что свидетельствует о хорошей переносимости назального спрея. Долговременное устранение заложенности носа достигнуто у 70%, краткосрочное у 20% женщин, в связи с чем они охотно возобновили применение спрея. Отсутствие изменений в 2 наблюдениях (10%), в которых женщины перешли со временем на сосудосуживающие препараты группы  $\alpha$ -адреномиметиков, совпало с преждевременными родами в сроке 35 и 36 нед. В 90% случаев в течение 2 нед после родов полностью исчезли симптомы заложенности носа и ринорея.

## ВЫВОДЫ

Вазомоторный ринит (ВМР) представляет собой распространенное состояние (до 85%), осложняющее течение беременности, что побуждает к новым исследованиям и к поиску ответа на вопрос, не является ли данная патология ассоциированной с беременностью (в методическом отношении – наподобие анемии беременных, пиелонефрита беременных).

Беременные с заложенностью носа и другими симптомами ВМР заслуживают врачебного внимания и подлежат лечению, направленному на устранение навязчивых симптомов, существенно снижающих психоэмоциональное благополучие, ограничивающих активность женщины.

Наш положительный опыт использования гипертонического назального спрея Квикс® позволяет рекомендовать его как эффективный способ устранения симптомов ВМР, обладающий хорошим профилем безопасности и приемлемости в период беременности.

## Вазомоторний риніт при вагітності: особливості перебігу і лікування

*Л.Г. Назаренко, О.І. Козловець*

Представлена оглядова інформація про роль вазомоторного риніту (ВМР) під час вагітності як стану, зумовленого змінами, характерними для вагітності як явища, що досить часто супроводжує вагітності та негативно впливає на якість життя жінки. Наведено дані власного дослідження, яким виявлено поширеність ВМР до 85% безсимптомних вагітностей. Показано високу ефективність застосування назального спрею на основі гіпертонічного розчину океанічної води в усуненні симптомів ВМР

**Ключові слова:** вазомоторний риніт, вагітність, назальний спрей, гіпертонічний.

## Vasomotor rhinitis during pregnancy: features of the course and treatment

*L. Nazarenko, O. Kozlovets*

Presented an overview about the role of vasomotor rhinitis during pregnancy as a condition caused by changes characteristic of pregnancy, as a phenomenon that often accompanies pregnancy and affects the quality of life of women. The data of the research, which found the prevalence of vasomotor rhinitis to 85% asymptomatic pregnancies. The high efficiency of the nasal spray application on the basis of hypertonic saline ocean water in the elimination of symptoms of vasomotor rhinitis.

**Key words:** vasomotor rhinitis, pregnancy, nasal spray, hypertonic.

Сведения об авторах

**Назаренко Лариса Григорьевна** – Харьковская медицинская академия последипломного образования; КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», г. Харьков, 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: Kh\_6\_pologovy@ukr.net

**Козловец Оксана Ивановна** – КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», г. Харьков, 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: Kh\_6\_pologovy@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буков В.А. Рефлекторные влияния с верхних дыхательных путей / В.А. Буков. – М.: Медицина, 1980. – 272 с.
2. Вольф Дж. Манн. Симптомы ЛОР-заболеваний во время беременности / Дж. Манн Вольф // Российская ринология. – 1997. – № 3. – С. 8–9.
3. Джаббаров К.К. Особенности течения и лечения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у беременных / К.К. Джаббаров, А.И. Муминов // Вестник оториноларингологии. – 1993. – № 5–6. – С. 42–45.
4. Долина И.В. Клинические симптомы вазомоторного ринита у беременных женщин в различные периоды беременности / И.В. Долина А.Ч. Буцель // Медицинский журнал. – Изд-во Белорусский гос. мед. университет. – 2010. – № 2. – С. 1–9.
5. Черных Н.М. Ринит беременных / Н.М. Черных // Российская ринология. – 2008. – № 4. – С. 31–33.
6. Шехман М.М. Острые респираторные заболевания у беременных / М.М. Шехман, Л.А. Положенкова // Гинекология: журнал для практических врачей. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 96–99.
7. Шульга И.А. Динамика изменения носового дыхания у беременных / И.А. Шульга, Ю.В. Лашев, В.М. Карпухин // Российская ринология. – 2006. – № 3. – С. 11–12.
8. Ellegard E.K. Pregnancy rhinitis / E.K. Ellegard // Immunol. Allergy. Clin. North Am. – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 119–135.
9. Gani F. Rhinitis in pregnancy / F. Gani [et al.] // Allerg. Immunol. (Paris), 2003. – Vol. 35, № 8. – P. 306–313.
10. Pribitkin E.A. Prescribing guidelines for ENT medication during pregnancy / E.A. Pribitkin // Ear. Nose and Throat Journal. – 2003. – Vol. 82, № 8. – С. 565–568.

Статья поступила в редакцию 06.09.2013



## Редкая патология плаценты – ее мезенхимальная дисплазия

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.В. Гужевская<sup>2</sup>, И.С. Цехмистренко<sup>3</sup>,  
О.О. Авксентьев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца. г. Киев

<sup>3</sup>Перинатальный центр, г. Киев

<sup>4</sup>Областная клиническая больница им. Мечникова, г. Днепропетровск

В обзорной статье представлены результаты 34 публикаций о редкой патологии плаценты – ее мезенхимальной дисплазии (МДП). Материалы этих авторов свидетельствуют, что во многих случаях МДП сочетается с синдромом Беквита–Видемана.

Практически довольно часто МДП ошибочно диагностируют как пузырьный занос из-за потенциального сходства их клинических и ультразвуковых признаков, а также макроскопической картины.

**Ключевые слова:** мезенхимальная дисплазия, пузырьный занос, синдром Беквита–Видемана.

В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных мезенхимальной дисплазии плаценты (МДП) (placental mesenchymal dysplasia). G. Moscoso и соавторы [1] впервые описали МДП в 1991 г. как гиперплазию створчатых ворсин в 2 наблюдениях плаценты у беременных с высоким уровнем плазменного  $\alpha$ -фетопротеина, крупной плацентой и ультразвуковыми (УЗ)-признаками частичного пузырьного заноса. На плодной поверхности плаценты имелось множество аневризматических расширенных сосудов, а в субхориальной зоне – расширенные створчатые ворсины, заполненные прозрачным студенистым веществом (рис. 1–3).

К. Павлов и соавторы [2] изучили множество публикаций по данной проблеме, в которые указано, что при гистологическом исследовании признаки частичного пузырьного заноса в виде пролиферации трофобласта отсутствовали. F. Paradinas и соавторы [3] для описания этой патологии использовали следующие термины: «плацентомегалия с массивным отеком створчатых ворсин», «псевдопузырный занос». J. Laberge и соавторы [4] описывали ее под названием «мезенхимальная гиперплазия плаценты».

M. Arizawa, M. Nakyama [5] согласно данным медицинского центра г. Осака частота МДП составляет 0,02%. Вся беда в том, что данная патология недостаточно изучена и поэтому наблюдается терминологическая путаница. Боль-

шинство гистологов вообще незнакомо с подобным поражением плаценты. МДП выявляют в одном из 500 наблюдений, подозрительных на развитие пузырьного заноса [3]. До настоящего времени причина развития МДП, к сожалению, не установлена.

M. Ohyama и соавторы [6], F. Paradinas и соавторы [3] полагают, что МДП представляет собой врожденную мальформацию мезодермы. Данная теория основана на частом сочетании мезенхимальной гиперплазии створчатых ворсин с другими мезенхимальными пролиферативными заболеваниями плаценты, такими, как: хориоангиомы, расширение хорионических сосудов, а также с гемангиомами плода. С. Chen и соавторы [7] считают, что расширенные створчатые ворсины при МДП содержат кислые мукополисахариды, идентичные таковым в соединительной ткани нормальной хориальной мезодермы. Этот автор в своей другой работе отмечает, что достаточно часто (до 23% наблюдений) МДП сочетается с внутриутробной задержкой роста плода и синдромом Беквита–Видемана. Считается, что МДП и синдром Беквита–Видемана представляют собой широкий спектр фенотипических изменений общей этиологии, на одной стороне которой находится МДП с изменениями, затрагивающими только плаценту, а на другой – синдром Беквита–Видемана, при котором поражены плацента и плод.

E. Maher [9], F. Paradinas [3] установили, что к развитию синдрома Беквита–Видемана приводит аномальная экспрессия или нарушение функции одного или более импринтных генов в участке 11p15,5 (так называемые кандидатные гены синдрома Беквита–Видемана).

Беквита–Видемана синдром – наследственное заболевание, которое характеризуется увеличением массы тела и внутренних органов – печени, почек, поджелудочной железы, а иногда и сердца. Типичными признаками являются большой язык и грыжа пупочного канатика. Ребенок рождается крупным: у него увеличены мышечная масса и количество подкожного жира, иногда наблюдается умерен-

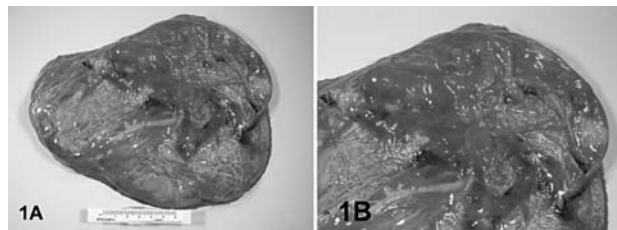


Рис. 1А. – плацента, плодовая поверхность с расширенными и извилистыми субхориальными сосудами, характерными для МДП;  
2В – разветвление субхориальных сосудов [36]

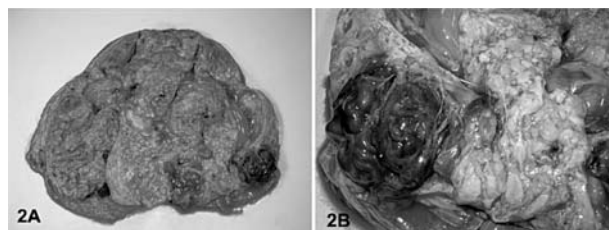
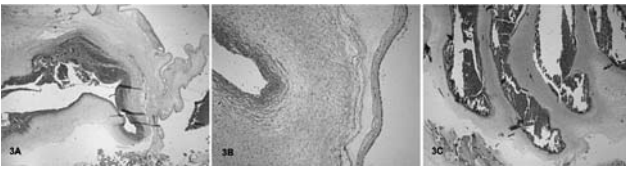


Рис. 2А. – плацента, материнская поверхность с везикулами и паренхиматозные сосудистые новообразования;  
2В – сосудистые новообразования и большие везикулы [36]



**Рис. 3А – расширенные субхориальные сосуды с большим ограниченным тромбозом; В – фибриноидный некроз в субхориальной сосудистой стенке; С – сосудистые новообразования с фибриноидным некрозом в сосудистой стенке и тромбоз (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$ ) [1]**

ная микроцефалия или гидроцефалия. Психическое развитие обычно соответствует возрасту. Костный возраст опережает паспортный. У новорожденных нередко возникает гипогликемия (уменьшение содержания глюкозы в крови), которая может сочетаться с уменьшением уровня кальция в крови (гипокальциемия). Болезнь одинаково часто встречается у мальчиков и девочек.

Синдром Беквита–Видемана (Beckwith–Wiedemann) впервые был описан J.V. Beckwith в 1963 году и H.R. Wiedemann в 1964 году. Этот синдром характеризуется классической триадой, включающей макросомию, омфалоцеле и макроглоссию. Синонимы: синдром экзомфалии – макроглоссии – гигантизма. Распространенность: частота встречаемости оценивается на уровне 0,72 на 10 000 родов. В литературе описано более 500 клинических наблюдений этого заболевания.

Этиология: в большинстве случаев синдром Беквита–Видемана возникает спорадически и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Предполагается, что данное заболевание может возникать вследствие перестроек, вовлекающих регион короткого плеча хромосомы 11p15. Выявление макросомии, омфалоцеле и макроглоссии в сочетании с нормальным кариотипом позволяет диагностировать синдром Беквита–Видемана.

Другие признаки, которые обнаруживаются с определенной частотой, включают нефромегалию, гепатомегалию, многоводие, складки мочек уха, диафрагмальную грыжу и пороки сердца. В 30–50% случаев встречается гиперплазия клеток поджелудочной железы, что вызывает гиперинсулинизм и неонатальную гипогликемию, манифестирующую на второй или третий день жизни. Небольшая складка на мочке уха является довольно типичным признаком этого синдрома. При цитогенетических исследованиях могут быть выявлены структурные хромосомные anomalies, включая изодисомию части короткого плеча хромосомы 11p15.5, изодисомию всего короткого плеча 11q и однородительскую дисомию этой хромосомы. Поскольку при синдроме Дауна (Down) также наблюдается макроглоссия, этот синдром должен быть исключен путем проведения хромосомного анализа. Причиной макросомии обычно является диабетическая фетопатия, поэтому вероятность этого состояния также следует учитывать при проведении дифференциального диагноза. Нормальный уровень глюкозы в крови матери помогает исключить этот диагноз.

При синдроме Зельвегера (Zellweger) может отмечаться увеличение печени и почек, которое пренатально диагностируют путем измерения концентрации жирных кислот и активности соответствующих ферментов. Некорригированная неонатальная гипогликемия является серьезным осложнением, что может повлечь за собой дальнейшие церебральные дисфункции, такие, как судороги, ум-

ственная отсталость, от слабой до умеренно выраженной, или в более тяжелых случаях даже стать причиной неонатальной гибели.

Макроглоссия может вызывать различные патологические состояния, начиная от затруднений при вскармливании до обструкции дыхательных путей и гибели. Отдаленные осложнения включают высокий риск развития опухолей органов брюшной полости, в особенности опухоли Вильмса (Wilm), гепатобластомы, нейробластомы и злокачественной опухоли коры надпочечника. Уровень неонатальной смертности составляет примерно 21% и в основном обусловлен застойной сердечной недостаточностью. Для выживших прогноз в целом бывает благоприятным и зависит от тяжести сочетанных аномалий и наличия отдаленных осложнений. До наступления периода жизнеспособности плода может быть предложено прерывание беременности. В более поздние сроки проводят эхографическую оценку развития плода в динамике. В случаях подозрения на макросомию может быть предложено кесарево сечение из-за риска развития дискоординации родовой деятельности. Целесообразно родоразрешение в специализированных пренатальных медицинских центрах для проведения раннего хирургического лечения дефектов передней брюшной стенки и коррекции гипогликемии. Рекомендуются эхографическое обследование ребенка каждые три месяца в течение первых 6 лет жизни для выявления опухолей органов брюшной полости.

Больной ребенок должен находиться под наблюдением педиатра. Необходимо периодически проводить у него анализы крови на содержание глюкозы и кальция. Из-за того что при синдроме Беквита–Видемана часто возникает иммунодефицитное состояние, малыша следует защищать от простуд и контактов с инфекционными больными. Родителям необходимо получить консультацию у медицинского генетика, так как возможно повторное рождение больного ребенка.

R. Kaiser-Roger и соавторы считают, что причиной развития МДП является мозаицизм генов, наследуемых как по линии отца, так и по линии обоих родителей. Исследователи доказывают это тем, что в тканях плаценты ими были выделены две различные клеточные линии. Одна из них – андрогенетическая – возникает в результате эндоредупликации гаплоидного отцовского генома, а другая – в результате объединения гаплоидных отцовского и материнского генов.

Исследования К. Павлова и соавторов [2] свидетельствуют, что к аномальным клеткам андрогенетической линии относят клетки хорионической мезодермы, оболочек и плацентарных сосудов, генотип клеток трофобласта при этом не изменен. Изложенное выше объясняет отсутствие аномальной пролиферации трофобласта при МДП в отличие от пузырного заноса, при котором аномальные андрогенетические клетки обнаруживаются среди клеток трофобласта. M. Cohen информирует, что МДП встречается в 3,6 раза чаще у детей женского пола [10].

M. Arizawa, M. Nakayama [5] отмечают, что подобная особенность позволила предположить связь заболевания с X-хромосомой, хотя механизм такой связи не доказан. K. Kaiser-Rogers и соавторы [11] считают, что поскольку клетки андрогенетической линии возникают в результате удвоения гаплоидного отцовского генотипа, то их генотип будет 46, XX, потому что генотип 46, YY не совместим с жизнью. Но поскольку МДП встречается и у плодов мужского пола, то причины заболевания, скорее всего, гестерогенны.

МДП характеризуется избыточным ростом тканей плаценты. Принято считать, что к избыточному росту тка-

ней плаценты ведет дефект генов, контролирующих клеточный уровень. С. Chen и соавторы [7] в двух наблюдениях МДП исследовали ДНК плода и в клетках различных частей плаценты и подтвердили генетическую идентичность хорангиомы пузырьковидных ворсин плода.

A. Ping и соавторов [12] большую часть информации о молекулярно-генетических механизмах развития МДП получали во время исследований синдрома Беквита–Видемана. Группа генов, вовлеченных в развитие этого синдрома, выявлена в участке хромосомы 11p15,5, при этом один или несколько генов данной группы дефектны. Z. Parveen и соавторы [13] указывают на ведущую роль генов CDKN1C (p57<sup>kip2</sup>), H19, IGF-II и KVLQT. Геномный импринтинг этих генов зависит от того, кто из родителей передал ребенку определенный аллель гена.

Исследования S. Matsuoka и соавторов [14] выявили, что ген CDKN1C (p57<sup>kip2</sup>) экспрессируется материнской хромосомой, тогда как его аллель в хромосоме отца не участвует в транскрипции. Данный ген принадлежит семейству генов – регуляторов клеточного цикла и кодирует синтез циклинзависимого ингибитора киназы. По мнению Z. Wujiyan и соавторов [15], механизм влияния CDKN1C на развитие МДП заключается в инактивации гена с последующими нарушениями подавления клеточного цикла и избыточной пролиферации. Из исследований T. DeChiara и соавторов [16] видно, что ген инсулинового подобного фактора роста II (IGF-II), транскрипционно-активным аллелем которого является отцовский, кодирует синтез специфического для плода фактора роста.

Следующее исследование M. Lau и соавторов [17] демонстрирует, что аномалии гена IGF-II или гена, кодирующего синтез рецепторов IGF-II, ведут к избыточному синтезу данного фактора роста и соответственно избыточному росту тканей плаценты. F. Paradinas и соавторы [3] установили, что гиперпродукция IGF-II связана с отсутствием супрессии материнского аллеля гена или с наличием двух копий гена в отцовской хромосоме. P. Zhang и соавторы [18] считают, что IGF-II и CDKN1C оказывают реципрокное влияние на одни и те же механизмы регуляции клеточного цикла. Повышение активности IGF-II или снижение активности CDKN1C ведет к одному и тому же результату: избыточному росту тканей.

Согласно исследованиям ряда авторов [19, 20], определенная роль отводится и сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF), ген которого расположен в X-хромосоме. VEGF взаимодействует с тирозинкиназными рецепторами, расположенными на поверхности эндотелиоцитов. AFlt-4, тирозинкиназный рецептор, экспрессируемый эндотелиоцитами плаценты, взаимодействует с VEGF-C и из-за структурного сходства факторов – VEGF-D. Подобное взаимодействие ведет к усилению ангиогенеза и может играть роль в развитии сосудистых мальформаций, типичных для МДП. Практически клинические проявления МДП – отсутствие патогномичных симптомов.

Данную патологию диагностируют высокопрофессиональные специалисты, которые обнаруживают МДП при проведении беременным плановой или выполняемой по поводу других заболеваний ультразвукографии. При проведении эхографии G. Moskoso и соавторы [1] считают, что признаки МДП сходны с таковыми при частичном пузырном заносе: увеличение толщины плаценты с наличием гипоэхогенных зон в виде «участков, изъеденных молью». D. Hmida и соавторы [21] рекомендуют проводить дифференциальную диагностику при подозрении МДП с хориоангиомами и субхориальными гематомами. Это потому, что в последних случаях изменения плаценты носят

не такой диффузный характер, как при МДП, а кистозные участки локализируются в поверхностных зонах плацентарной паренхимы.

V. Katz и соавторы [22] отмечают, что в некоторых наблюдениях в ткани плаценты могут определяться анэхогенные зоны небольшого размера, которые, однако, не имеют клинического значения. Но в то же время в случае диффузной распространенности процесса необходим тщательный мониторинг течения беременности. В практическом плане, как правило, в первой половине беременности аномалии хорионических сосудов не наблюдаются. В дальнейшем, с увеличением срока беременности при МДП происходит перемещение кистозных полостей ближе к хорионической площадке, а также расширение артерий и вен с развитием аневризм. Значит, выявление при эхографии крупной кистозно-измененной плаценты и нормально сформированного плода должно расцениваться как подозрение на МДП [2].

G. Moskoso и соавторы [1] считают, что при лабораторных исследованиях может определяться высокий уровень плазменного  $\alpha$ -фетопротеина, что, видимо, связано с его высоким содержанием в крови плода. В таких случаях считается, что увеличение площади фетоплацентарного барьера в результате увеличения объема плаценты и количества сосудов может вести к высокому уровню транспорта  $\alpha$ -фетопротеина из крови плода в кровоток матери.

Как отмечает ряд авторов [3, 10], уровень хорионического гонадотропина  $\beta$  остается в пределах нормальных величин или медленно повышается с увеличением срока беременности, однако быстро возвращается к нормальным значениям после родов. Типичными проявлениями МДП на поздних сроках беременности является внутриутробная задержка плода. А также МДП может проявляться многоводием, в частности при сочетании с синдромом Беквита–Видемана. В большинстве случаев МДП остается нераспознанной в течение всей беременности и выявляется только при исследовании последа после родов [2].

Плацента при микроскопическом исследовании обычно имеет очень крупные размеры для данного срока беременности. Так, например, исследования M. Cohen [10] свидетельствуют, что более чем в 90% наблюдений масса плаценты превышает 90 центилей, причем изменения плаценты при МДП зависят от срока беременности. По наблюдениям F. Paradinas и соавторов [3], в III триместре МДП характеризуется аневризматическими расширениями и извилистыми сосудами хорионической площадки, диаметр которой может достигать 2,5 см, и в большинстве случаев они аномально ветвятся. Этот же автор [3] указывает, что в просвете сосудов хорионической площадки встречаются тромбы, а стенка сосудов может иметь разрывы, результатом которых становятся субклинические кровоизлияния, ведущие к задержке роста плода.

M. Cohen и соавторы [10] считают, что как в ранние, так и поздние сроки беременности, в паренхиме плаценты при МДП могут определяться бледные рыхлые участки с выраженными стволочными ворсинками и множественными кистами, расположенными перпендикулярно к хорионической площадке. Y. Kuwabara и соавторы [37] отмечают, что подобные кисты диаметром 0,3–2,5 см напоминают грозди винограда и сходны с таковыми при пузырном заносе. E. Jauniaux и соавторы [23] считают, что при сроке беременности 20 нед сосуды хорионической площадки изменены, а приведенные выше аномальные участки плохо различимы, что позволяет предположить вторичное формирование сосудистых мальформаций при МДП в ответ на неполноценное кровоснабжение и васкуляризацию диспластических ворсин.



J. Lokan, Y. Chan [24] характеризуют, что по мере увеличения срока беременности извитые и переполненные кровью сосуды все больше напоминают серовато-белые или темно-красные червеобразные структуры, более выраженные в субхориальной зоне рядом с плодной поверхностью плаценты. Y. Chan и A. Sampson [25] описывают, что в ряде наблюдений при МДП выявляются аномалии пупочного канатика: краевое или оболочное прикрепление, извитость, аномально длинная пуповина, единственная пупочная артерия. С. Sander [26] отмечает, что кроме того могут встречаться амниотические перетяжки.

Золотым стандартом является гистологическая картина, так как она различна, несмотря на сходство макроскопических проявлений МДП и пузырного заноса. Макроскопические изменения, как отмечают К. Павлов и соавторы [2], при МДП также зависят от срока беременности. На ранних сроках беременности изменения ворсин еще не выражены, лишь в створчатых ворсинах выявляются расширенные полости малого размера, окруженные плохо развитой миксоматозной стромой с небольшими сосудами, расположенными непосредственно под трофобластом. Створчатые ворсины расширены как на ранних, так и на поздних сроках беременности, а их диаметр может превышать нормальный в 10 раз и более. М. Охуама и соавторы [6] установили, что в центральных зонах таких расширенных ворсин расположены полости, заполненные желеобразной массой, а в периферических участках локализируются сосуды с фибромышечной дисплазией стенки.

Ряд авторов указывают, что сосуды в отечных ворсинах могут быть неизменными, формировать хориоангиоматозно- или миксомангиоматозно-подобные структуры, кроме того, может отмечаться снижение числа сосудов и облитерация их просвета. Результаты проведенных Т. Khong [27] исследований свидетельствуют, что в III триместре в плаценте определяются расширенные тонкостенные сосуды хорионической площадки с признаками фибромышечной гиперплазии, а также свежие или организованные тромбы, частично или полностью закрывающие просвет этих сосудов и облитерация их просвета. Y. Kuwabara и соавторы [37] считают, что тромбы могут обнаруживаться как в венах, так и в артериях хорионической площадки. Значительное расширение этих сосудов вызывает деформацию их стенки и нарушение тока крови, что ведет к повреждению эндотелиоцитов и тромбозу.

Y. Chan [25] отмечают, что при МДП могут также наблюдаться единичные хориоангиомы. По мнению F. Paradinas и соавторов [3], в результате гипоксии ядро-содержащие предшественники эритроцитов наблюдаются преимущественно в участках хориоангиоза или хориоангиом, причем на сроках беременности, когда такие клетки не должны еще определяться в сосудах плода. М. Arizawa [5] отмечает, что в некоторых случаях при МДП развиваются кровоизлияния в ворсины. Н. Matsui и соавторы [28] акцентируют внимание на том, что важной особенностью микроскопической картины МДП является отсутствие пролиферативных клеток трофобласта, стромальных включений трофобласта, а также вдавлений и дефектов на поверхности ворсин, характерных для пузырного заноса.

Как утверждает М. Охуама и соавторы [6], при иммуногистохимических исследованиях МДП клетки стромы створчатых ворсин определяют положительной реакцией на виментин и десмин к отрицательной на  $\alpha$ -гладкомышечный актин. Это означает, как свидетельствует Р. Kaufman [29], что при МДП стромальные клетки ворсин на любом сроке беременности обладают иммуногистохимическими характеристиками фибробластов. Когда беременность протекает благополучно, стромальные клетки

ворсин начинают экспрессировать виментин и десмин в конце второго месяца беременности, и на этой стадии они называются ретикулярными клетками или фибробластами. В процессе прогрессирования беременности, по мере дифференцировки эти трофобласты начинают экспрессировать  $\alpha$ -гладкомышечный актин и таким образом становятся миофибробластами.

Для дифференциальной диагностики одним из главных потенциальных маркеров между МДП и пузырным заносом является белок p57<sup>kip2</sup>. D. Castrillon и соавторы [30] использовали его для дифференциальной диагностики между тканями нормальной плаценты, остатками плодного яйца при самопроизвольных выкидышах, а также частичным и полным пузырным заносом. Исследования F. Allias, F. Lebreton [31] продемонстрировали, что при иммуногистохимическом исследовании во всех наблюдениях МДП выявлено отсутствие экспрессии p57 в стромальных клетках ворсин. J. Lokan, Y. Chan [24] цитогенетическим методом установили, что в большинстве наблюдений МДП клетки имели диплоидный женский кариотип (46,XX), при частичном пузырном заносе клетки триплоидны. Т. Khong [27] считает, что за редким исключением, при МДП отсутствуют грубые хромосомные аномалии. М. Arizawa [5], М. Cohen и соавторы [10] указывают на то, что лишь в единичных наблюдениях МДП были выявлены трисомия по 13-й паре, синдром Клайнфельтера (47,XXY), триплоидия (69,XXX) и 46,XXp-.

К. Павлов и соавторы [2] рассматривают, что основным заболеванием, с которым следует проводить дифференциальную диагностику МДП, является пузырный занос, так как неверная диагностика последнего может повлечь за собой прерывание беременности. Другими заболеваниями, которые необходимо дифференцировать с МДП, являются: частичный гидатиформный пузырный занос, многоплодие с пузырным заносом, спонтанный аборт с гиропическими изменениями, ограниченный плацентарный мозаицизм. В отличие от частичного пузырного заноса МДП характеризуется клетками с диплоидными ядрами, а также отсутствием пролиферации трофобласта и трофобластными включениями в строме.

Что касается многоплодия, в частности двойни с полным пузырным заносом, в створчатых ворсинах отсутствуют типичные для МДП вышеописанные изменения сосудов, несмотря на то, что кариотип клеток плода может быть и диплоидным. М. Chilosy и соавторы [32] считают, что полный гидатиформный пузырный занос характеризуется высоким уровнем экспрессии 16F-11, отсутствием p57<sup>kip2</sup>. При самопроизвольных абортах с гиропическими изменениями плаценты в паренхиме последней также может наблюдаться формирование кист, что может приводить к ошибочной диагностике МДП. Но данные кисты обычно небольших размеров и не имеют тенденции к диффузному распространению, которые не подтверждаются, — у них отсутствуют типичные признаки МДП.

А. Astner и соавторы [33] при проведении УЗИ наблюдали ограниченный плацентарный мозаицизм, при котором могут обнаруживаться кистозно-измененные ворсины, но в то же время при кариотипировании тканей плода и плаценты позволяют провести дифференциальную диагностику.

При осложненной МДП необходимо указать, что приблизительно в четверти наблюдений она сочетается с синдромом Беквита–Видемана. Поэтому, учитывая эти осложнения, МДП по своей сути является осложнением данного синдрома. М. Cohen [34] описывает МДП как гиперинсулинемическую гипергликемию новорожденного, которая является вторичной по отношению к гиперплазии

островковых клеток поджелудочной железы, характерной для синдрома Беквита–Видемана.

Однако, как отмечает ряд авторов [4, 6], частыми осложнениями МДП являются преждевременные роды, задержка роста плода и внутриутробная смерть плода. Задержка внутриутробного роста плода встречается в половине наблюдений МДП, не связанных с синдромом Беквита–Видемана. Масса большинства из них при рождении составляла менее 5 центилей. Работы Т. Pham и соавторов [35] свидетельствуют о том, что внутриутробная гибель плода отмечается приблизительно в 40% всех наблюдений МДП и характерно то, что в большинстве случаев погибшие плоды были без признаков задержки внутриутробного развития.

К. Benirschke [29] в своей работе приводит данные, что при сочетании МДП с хориоангиомой у плода намного чаще обнаруживается анемия и тромбоцитопения, обусловленные микроангиопатической гемолитической анемией при аномальном шунтировании крови. Материнские осложнения при МДП наблюдаются значительно реже. При этом описанные случаи при МДП гестоза, скорее всего, являются не осложнением, а сопутствующим заболеванием. По данным М. Cohen, макроглоссия и другие проявления синдрома Беквита–Видемана, вызывающие расстройство акта глотания плода, могут приводить к развитию полигидроамниоза [34].

З. Parveen и соавторы считают необходимым особое внимание практических врачей обратить на то, что в 15% наблюдений МДП носит семейный характер, и теоретически существует шанс развития МДП при повторной беременности [13].

Таким образом, изложенное выше свидетельствует, что МДП является редкой патологией, в основе которой

лежат признаки, являющиеся плацентомегалиями с большим количеством кист в виде виноградной грозди, которые при эхографии и макроскопическом исследовании напоминают картину частичного пузырного заноса.

### Рідкісна патологія плаценти – її мезенхімальна дисплазія

**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська, І.С. Цехмистренко, О.О. Авксентьев**

В оглядовій статті наведені результати 34 публікацій про рідкісну патологію плаценти – її мезенхімальну дисплазію (МДП). Матеріали цих авторів свідчать, що в багатьох випадках МДП сполучається із синдромом Беквіта–Відемана.

Практично доволі часто МДП помилково діагностують як пухирний заносок через потенційну схожість їх клінічних та ультразвукових ознак, а також макроскопічної картини.

**Ключові слова:** мезенхімальна дисплазія, пухирний заносок, синдром Беквіта–Відемана.

### Rare placental anomaly – placental mesenchymal dysplasia

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, I.S. Tsekhmistrenko, O.O. Avksentiev**

A review article presents the results of 34 publications of rare placental anomaly – placental mesenchymal dysplasia (PMD). The results of these authors indicate that in many cases the PMD is combined with Beckwith-Wiedemann Syndrome.

Often PMD is misdiagnosed as molar pregnancy because of the similarity of their potential clinical and ultrasound features, also because of the macroscopic picture.

**Key words:** mesenchymal dysplasia, molar pregnancy, Beckwith-Wiedemann syndrome.

### Сведения об авторах

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Гужевская Ирина Витальевна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

**Цехмистренко Иван Сергеевич** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

**Авксентьев Олег Олегович** – КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», 49000, г. Днепропетровск, Октябрьская пл., 14; тел.: (050) 96-17-87

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moscato G., Jauniaux E., Hustin J. Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia: a new clinic-pathological entity? // *Pathol. Res. Pract.* – 1991. – Vol. 187, № 2–3. – P. 324–328.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Мезенхимальная дисплазия плаценты // *Акуш. и гинек.*, 2010. – № 5. – С. 15–20.
- Paradinas F.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Pseudo-partial moles: placental stem vessel hydrops and the association with Beckwith-Wiedemann syndrome and complete moles // *Histopathology*. – 2001. – Vol. 39, № 5. – P. 447–454.
- Laberge J.M., Patenaude Y., Desilets V. et al. Large hepatic mesenchymal hamartoma leading to midtrimester fetal demise // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2005. – Vol. 20, № 2. – P. 141–145.
- Arizawa M., Nakayama M. Suspected involvement of the X chromosome in placental mesenchymal dysplasia // *Cong. Anomal.* – 2002. – Vol. 42, № 4. – P. 309–317.
- Ohyama M., Kojyo T., Gotoda H. et al. Mesenchymal dysplasia of the placenta // *Pathol. Int.* – 2000. – Vol. 50, № 9. – P. 759–764.
- Chen C.P., Chern S.R., Wang T.Y. et al. Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12, № 11. – P. 2553–2556.
- Chen C.P. Syndromes and disorders associated with omphalocele (I): Beckwith-Wiedemann syndrome // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 96–102.
- Maher E.R., Reik W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105, № 3. – P. 247–252.
- Cohen M.C., Roper K.C., Sebire N.J. et al. Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal aneuploidy // *Prenat. Diagn.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 187–192.
- Kaiser-Rogers K.A., McFadden D.E., Livasy C.A. et al. Androgenetic/biparental mosaicism causes placental mesenchymal dysplasia // *J. Med. Genet.* – 2006. – Vol. 43, № 2. – P. 187–192.
- Ping A.J., Reeve A.E., Law D.J. et al. Genetic linkage of Beckwith-Wiedemann syndrome to lip 15 // *Am. J. Hum. Genet.* – 1989. – Vol. 44, № 5. – P. 720–723.
- Parveen Z., Tongson-Ignacio J.E., Eraser C.R. et al. Placental Mesenchymal Dysplasia. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 131. – P. 131–137.
- Matsuoka S., Thompson J.S., Edwards M.C. et al. Imprinting of the gene encoding a human cucilin-dependent kinase inhibitor, p57KIP2, on chromosome 11p15 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93, № 7. – P. 3026–3030.
- Bhuiyan Z.A., Yatsuki H., Sasaguri T. et al. Functional analysis of the p57KIP2 gene mutation in Beckwith-Wiedemann syndrome //

- Hum. Genet. – 1999. – Vol. 104, № 3. – P. 205–210.
16. DeChiara T.M., Robertson E.J., Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene // Cell. – 1991. – Vol. 64, № 4. – P. 849–859.
17. Lau M.M.H., Stewart C.E.H., Liu Z. et al. Loss of the imprinted Igf2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality // Genes Dev. – 1994. – Vol. 8. – P. 2953–2963.
18. Zhang P., Liegeois N.J., Wong C. et al. Altered cell differentiation and proliferation in mice lacking p57KIP2 indicates a role in Beckwith–Wiedemann syndrome // Nature. – 1997. – Vol. 387, № 6629. – P. 151–158.
19. Joukov V., Pajusola K., Kaipainen A. et al. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF–C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR–3) and KDR (VEGFR–2) receptor tyrosine kinases // EMBO J. – 1996. Vol. 15, № 7. – P. 290–298.
20. Yamada Y., Nezu J., Shimane M., Hirata Y. Molecular cloning of a novel vascular endothelial growth factor, VEGF–D // Genomics. – 1997. – Vol. 42, № 3. – P. 483–488.
21. H'mida D., Gribaa M., Yacoubi T. et al. Placental mesenchymal dysplasia with Beckwith–Wiedemann syndrome fetus in the context of biparental and androgenic cell lines // Placenta. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 454–460.
22. Katz V.L., Blanchard G.F., Watson W.J. et al. The clinical implications of subchorionic placental lucencies // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 164, № 1, pt 1. – P. 99–100.
23. Jauniaux E., Nicolaides K.H., Hustin J. Perinatal features associated with placental mesenchymal dysplasia // Placenta. – 1997. – Vol. 18, № 8. – P. 701–706.
24. Lokan J., Chan Y.F. Placental mesenchymal dysplasia // Pathology. – 2002. – Vol. 34, № 4. – P. 375–383.
25. Chan Y.E., Sampson A. Placental mesenchymal dysplasia: a report of four cases with differentiation from partial hydatidiform mole // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2003. – Vol. 43, № 6. – P. 475–479.
26. Sander C.M. Angiomatous malformation of placental chorionic stem vessels and pseudo-partial molar placenta: report of five cases // Pediatr. Pathol. – 1993. – Vol. 13, № 5. – P. 621–633.
27. Khong T.Y. Placental vascular development and neonatal outcome // Semin. Neonatol. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 255–263.
28. Matsui H., Iitsuka Y, Yamazawa K. et al. Placental mesenchymal dysplasia initially diagnosed as partial mole // Pathol. Int. – 2003. – Vol. 53, № 11. – P. 810–813.
29. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta. 4th ed. – NY: Springer Verlag, 2000.
30. Castrillon D.H., Sun D., Weremowicz S. et al. Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2 // Am. J. Surg. Pathol. – 2001. – Vol. 25, № 10. – P. 1225–1230.
31. Allias E., Lebreton E., Collardeau–Frachon S. et al. Immunohistochemical expression of p57 in placental vascular proliferative disorders of preterm and term placentas // Fetal. Pediatr. Pathol. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 9–23.
32. Chilosi M., Piazzola E., Lestani M. et al. Differential expression of p57KIP2, a maternally imprinted cdk inhibitor, in normal human placenta and gestational trophoblastic disease // Lab. Invest. – 1998. – Vol. 78, № 3. – P. 269–276.
33. Astner A., Schwinger E., Caliebe A. et al. Sonographically detected fetal and placental abnormalities associated with trisomy 16 confined to the placenta: a case report and review of the literature // Prenat. Diagn. – 1998. – Vol. 18. – P. 1308–1315.
34. Cohen M.M. Jr. Beckwith–Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives // Pediatr. Dev. Pathol. – 2005. – Vol. 8, № 3. – P. 287–304.
35. Pham T., Steele J., Stayboldt C et al. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 126, № 1. – P. 67–78.
36. Zahida Parveen, Jane Elaine Tongson–Ignacio, Cory R. Fraser, Jeffery L. Killeen, Karen S. Thompson. Placental Mesenchymal Dysplasia. Archives of Pathology & Laboratory Medicine Vol 131, January 2007.
37. Kuwabara Y, Shima Y., Araki T., Shin S. Mesenchymal stem villous hyperplasia of the placenta and fetal growth restriction // Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 98, № 5, pt 2. – P. 940–943.

Статья поступила в редакцию 12.07.2013

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ПЕРЕДАНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ – ГАРАНТИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Будущие мамы нередко прислушиваются к советам "знающих" немолодых родственниц, знакомых или соседок, которые из самых добрых побуждений рекомендуют беременным питаться плотно. Между тем, дети, родившиеся у полных беременных, очень склонны к ожирению.

Настоятельные советы беременным женщинам питаться "за себя и за будущего малыша" лишены каких-либо научных оснований.

Разумеется, рацион будущей матери должен быть полноценным, с достаточным количеством витаминов, но значительное увеличение массы тела женщины в период беременности почти наверняка создаст пробле-

мы с весом у ее ребенка. Причем этот отрицательный эффект является очень продолжительным по времени.

К такому выводу пришли американские исследователи, сотрудники детской клиники города Бостон (Boston Children's Hospital).

Они изучили данные из школьных медицинских карт 90 000 юных американцев в возрасте 12 лет, а также карты их матерей, в которых содержались сведения о течении беременности, в частности о характере питания женщин в этот период и о том, наблюдалось ли у них увеличение массы тела.

Авторы обнаружили, что если вес женщины в период беременности увеличивался, то, как правило, и ее ребенок появлялся на

свет с повышенной массой тела, причем эта тенденция к наличию избыточного веса у ребенка сохранялась и в возрасте 12 лет.

Представляет интерес тот факт, что у одной и той же женщины с разницей в 2-3 года могли родиться дети одного пола, вес которых в одном и том же возрасте заметно различался, и это явление было прямо связано с весом матери в период беременности.

"Увеличение массы тела матери в период беременности прямо влияло на вероятность появления полноты у ее ребенка", - комментирует руководитель этой научной работы профессор Дэвид Людвиг (David Ludwig).

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)



# Беременность и роды у женщин с миопией различной степени тяжести

Л.Н. Мочалова

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

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с миопией средней и тяжелой степени позволяет снизить частоту кесаревых сечений и улучшить перинатальные исходы родоразрешения. Это дает нам право рекомендовать усовершенствованный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

**Ключевые слова:** беременность, роды, миопия.

Миопия – одна из наиболее распространенных патологий органа зрения. Несмотря на современные методы профилактики и лечения в офтальмологии количество больных миопией достаточно велико. К началу репродуктивного периода жизни до 30% женского населения в мире страдают близорукостью, причем около 20% из них имеют миопию высокой степени [1–5].

На сегодняшний день большинство исследователей склоняются к мнению, что самостоятельные роды для женщин с неосложненной миопией достаточно безопасны, однако при наличии таких осложнений, как центральная и периферическая хориоретинальная дистрофия или отслойка сетчатки в анамнезе решение принимается, как правило, в пользу операции кесарева сечения [3].

До сих пор при выборе способа родоразрешения беременных с миопией часто отдают предпочтение абдоминальному родоразрешению. Однако нередко единственным обоснованием подобной тактики является сам факт миопии, что обуславливает чрезмерно высокую частоту кесарева сечения у данного контингента беременных [3]. При этом отсутствует полноценный офтальмологический контроль за данной категорией женщин и решение о проведении кесарева сечения принимают при наличии у беременной миопии высокой степени, часто неосложненной.

В настоящее время с целью коррекции некоторых акушерских осложнений (преэклампсия, дискоординация родовой деятельности, преждевременные роды) применяют длительную эпидуральную анестезию. В современной литературе [1–5] имеются сведения, что эпидуральная анестезия благоприятно влияет на центральное и периферическое кровообращение. Вместе с тем данные по применению эпидуральной анестезии у женщин с осложненной миопией многочисленны и носят разноречивый характер, что и обуславливает актуальность нашего научного исследования.

**Цель исследования:** снижение частоты кесаревых сечений и перинатальной патологии у женщин с миопией различной степени тяжести на основе изучения особенностей центральной и местной гемодинамики, а также усовершенствование алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были обследованы разные группы женщин в период гестации и пуэрпе-

рия. Общее число обследованных – 150 женщин. Основную (1-ю) группу составили 50 беременных с миопией средней или высокой степени, родоразрешенные с использованием длительной эпидуральной анестезии. Группу сравнения (2-ю) составили 50 беременных с миопией средней и высокой степени, для обезболивания родов у которых использовали внутривенное введение анальгетиков, седативных и спазмолитических средств. Контрольную группу составили 50 беременных с эмметропией.

На основании данных анамнеза осуществлен погрупповой анализ возраста, характера выполняемой работы, особенностей репродуктивной функции, наличия осложнений предыдущих беременностей и родов, экстрагенитальной заболеваемости, длительности и особенностей течения миопии, оперативных вмешательств, которые проводили по поводу миопии, течения миопии при предыдущих беременностях и родах.

Всем беременным выполнен стандарт обследования с учетом нозологии. Вместе с этим проведены следующие дополнительные исследования: исследование гормонов фетоплацентарного комплекса, УЗИ плода с доплерометрией, биофизический профиль плода, реографию, обзор офтальмолога (офтальмоскопию с использованием линзы Гольдмана, визометрию, биомикроскопию, тонометрию, эхоофтальмоскопию, реоофтальмографию), обзор анестезиолога и перинатолога.

Результаты обследования были обработаны методом вариационной статистики с использованием стандартных компьютерных программ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что основными осложнениями беременности у женщин с миопией средней и тяжелой степени являются гестационная анемия – 47,0% (1-я степень – 79,8% и 2–3-я степень – 20,2%) и преэклампсия – 23,0% (легкой степени – 87,3% и средней степени тяжести – 12,7%).

Наиболее выраженные изменения со стороны органа зрения обнаружены у беременных с сочетанием преэклампсии и миопии: прогресс ангиопатии в 63,3% случаев, появление свежих изменений на глазном дне – в 16,7% и в 6,7% наблюдений – увеличение степени миопии на 1–1,5 диоптрии.

У беременных с анемией беременных и миопией в 66,7% случаев не отмечено значительных изменений со стороны органа зрения, в 33,3% наблюдений прогрессирует ангиопатия с соответствующими изменениями на глазном дне.

При оценке реоофтальмографий установлено, что у беременных с неосложненной миопией амплитуда колебаний заметно ниже нормальных значений, колебания имеют пологую вершину и их форма становится асимметричной за счет преобладания венозной фазы, показатель Rq колеблется в пределах 2,0–2,3%. При осложненной миопии кровенаполнение

глаза значительно ниже нормальных значений, коэффициент Rq равняется 1,5–1,7%, а амплитуда колебаний еще более уменьшена в сравнении с нормальной кривой. При сочетании миопии с преэклампсией уровень Rq составляет 2,0–2,4%, но при этом отмечалась нехарактерная высокая амплитуда колебаний, а также заострение вершины колебаний.

Усовершенствованный нами алгоритм включал следующие моменты:

- при разработке тактики ведения беременности у женщин с миопией средней и тяжелой степени необходимо учитывать наличие гестационной анемии и преэклампсии;

- для оценки состояния местной гемодинамики у пациенток с миопией средней и тяжелой степени необходимо проводить динамическую оценку реоофтальмограмм;

- в комплекс лечебно-профилактических мероприятий во время беременности у пациенток с миопией средней и тяжелой степени необходимо дополнительно включать антиагреганты с учетом результатов дополнительных методов исследования;

- использование при родоразрешении женщин с миопией средней и тяжелой степени пролонгированной регионарной анестезии позволяет улучшить гемодинамику глаза и избежать появления возможных осложнений со стороны органа зрения, что способствует снижению частоты кесаревых сечений и улучшению перинатальных исходов родоразрешения.

Использование предлагаемого алгоритма ведения беременности и тактики родоразрешения пациенток с миопией средней и тяжелой степени позволяет снизить частоту кесаревых сечений с 50,0% до 36,0% на фоне одновременной нормализации основных показателей реоэнцефалограммы.

При оценке перинатальных исходов родоразрешения женщин с миопией средней и тяжелой степени при использовании предлагаемого алгоритма число детей, родившихся в удовлетворительном состоянии, увеличилось с 60,0% до 74,0% на фоне снижения частоты асфиксии

средней (с 32,0% до 18,0%) и тяжелой степени (с 8,0% до 4,0%).

### ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с миопией средней и тяжелой степени позволяет снизить частоту кесаревых сечений и улучшить перинатальные исходы родоразрешения. Это дает нам право рекомендовать усовершенствованный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

### Вагітність і пологи у жінок з міопією різного ступеня тяжкості

*Л.М. Мочалова*

Результати проведених досліджень свідчать, що використання вдосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок з міопією середнього і важкого ступеня дозволяє знизити частоту кесаревих розтинів і знайти перинатальні результати розродження. Це дає нам право рекомендувати вдосконалений алгоритм для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, міопія.

### Pregnancy and childbirth at women with myopia various severity level

*L.N. Mochalova*

Results spent researches testify that use of advanced algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions at women with myopia average and heavy degree allows to lower frequencies cesarean sections and to seize perinatal outcomes of delivery. It grants to us is right to recommend advanced algorithm for wide use in practical public health services.

**Key words:** pregnancy, childbirth, myopia.

### Сведения об авторе

**Мочалова Любовь Николаевна** – Родильный дом № 3, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (093) 064-75-02. E-mail: sara2509@ukr.net

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Замятина Е.В. Тактика ведения беременных женщин с осложненной миопией / Е.В. Замятина, С.С. Ильенков, Л.А. Хребтова // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2010. – № 7. – С. 229–231.
2. Ивахненко Е.М. Современный подход к профилактике прогрессирования миопии во время беременности / Е.М. Ивахненко, Н.Н. Бушueva // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 52–54.
3. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность / М.М. Шехтман. – Л.: Медицина, 2007. – 112 с.
4. Curtin B.J. The etiology of myopia / B.J. Curtin // The Myopias: Basic Science and Clinical management. Philadelphia, 2009. – P. 113–121.
5. Eye diseases and control of labor. Studies on changes in the eye in labor exemplified by subconjunctival hemorrhage (hyposphagmas) / [Stolp W., Kamin W., Liedtke V., Borgmann H.] // Geburtshilfe. Frauenheilkd. – 2009. – Vol. 49, № 4. – P. 357–362.

Статья поступила в редакцию 08.07.2013

# Современные аспекты прогнозирования тяжелых форм плацентарной дисфункции

**В. В. Артеменко**

Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при прогнозировании перинатальной патологии у беременных с риском реализации плацентарной дисфункции необходим дифференцированный подход, заключающийся в формировании группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной дисфункции с применением разработанной прогностической шкалы факторов риска декомпенсации плацентарной дисфункции.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, прогнозирование.

На современном этапе установление причины и ведущих патогенетических звеньев плацентарной дисфункции (ПД) с учетом концепции о роли адаптивных и компенсаторно-защитных механизмов формирования реактивности женского организма, готовности его к выполнению репродуктивной функции и способности к адекватной функционально-структурной перестройке в процессе беременности является ключевым методологическим подходом в разработке научно обоснованной системы прогнозирования, диагностики и профилактики тяжелых форм ПД [1–5].

В настоящее время установлено, что количественная объективизация реализации патогенетических механизмов ПД позволит сократить разрыв между теоретическими знаниями о ПД и практическими возможностями за счет повышения точности прогнозирования и своевременной диагностики данного осложнения беременности, особенно его тяжелых форм, возможности объективной оценки результативности превентивного лечения, стандартизации диагностического поиска и разработки современной методики прогнозирования тяжелых форм ПД, что позволит оптимизировать акушерскую тактику и значительно улучшить перинатальные исходы.

**Цель исследования:** разработать методику прогнозирования тяжелых форм ПД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами была разработана прогностическая шкала для оценки риска развития тяжелых форм ПД, основанная на анализе факторов риска развития декомпенсации ПД. Для проведения сравнительного анализа факторов риска ретроспективно (по результатам морфологического исследования плацент) были выделены 2 группы наблюдения: I (основная) группа включала 50 женщин с декомпенсированной ПД (ДПД); II группа (сравнения) – 50 женщин с компенсированной ПД (КПД).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния различных факторов на развитие декомпенсации ПД у беременных позволило:

1) определить перечень факторов и установить степень их риска в возникновении ДПД;

2) выявить наиболее существенные факторы, влияющие на развитие ДПД, и составить прогностическую шкалу;

3) определить порог принятия решения для выделения группы высокого риска реализации декомпенсации ПД.

Как показал анализ, на 1 беременную с ДПД приходится 4,99 фактора риска, что более чем в 5 раз превышает аналогичный показатель по беременным с КПД – 0,91 фактора риска. Это свидетельствует о том, что фетоплацентарный комплекс (ФПК) обладает высокой устойчивостью к повреждающим факторам, и что для развития ДПД важно не просто присутствие того или иного фактора риска, но и их синергическое воздействие.

Разработанная прогностическая шкала для оценки риска развития тяжелых форм ПД включает 41 фактор риска и 11 антифакторов, характеризующих особенности акушерского анамнеза, перенесенные гинекологические, экстрагенитальные и инфекционные заболевания, течение беременности, социальные факторы и условия труда. Для данной факторной шкалы было рассчитано пороговое число – 7. Если при обследовании беременной суммарное значение факторов риска равно или превышает данное пороговое число, ее относят к группе высокого риска реализации тяжелой ПД.

Согласно полученным данным ПД в группе высокого риска развития тяжелых форм ПД имела место в 100% наблюдений, причем КПД составила 16,0%, субкомпенсированной плацентарной дисфункции (СПД) – 14,0% и ДПД – 70,0%. Чувствительность разработанной прогностической шкалы декомпенсации ПД, в отношении тяжелых форм ПД (СПД и ДПД), составила 84,7%, что свидетельствует в пользу высокой ее информативности. Нарушения внутриутробного развития плода имели место у всех беременных женщин с СПД и ДПД; при КПД нарушения состояния плода отсутствовали. Задержка развития плода (ЗРП) у беременных с тяжелыми формами ПД имела место в 20,0% наблюдений, хроническая гипоксия плода (ХГП) – в 60,0% наблюдений, сочетание ЗРП и ХГП составило 20,0%. Клиническое состояние новорожденных от матерей, вошедших в группу высокого риска по тяжелым формам ПД, наряду с результатами морфологического исследования плацент, позволило подтвердить правильность подхода к формированию группы проспективного наблюдения для разработки прогностических и диагностических критериев тяжелых форм ПД.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что диагноз ПД и степени ее тяжести должен основываться на комплексной оценке (состояние плода и новорожденного, морфологическое исследование плаценты, данные лабораторно-инструментального обследования ФПК), а не на результатах одного метода обследования.

## ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при прогнозировании перинатальной патологии у беременных с риском реализации плацентарной дис-



функции необходим дифференцированный подход, заключающийся в формировании группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной дисфункции с применением разработанной прогностической шкалы факторов риска декомпенсации плацентарной дисфункции.

**Сучасні аспекти прогнозування важких форм плацентарної дисфункції**  
**В.В. Артеменко**

Результати проведених досліджень свідчать, що в разі прогнозування перинатальної патології у вагітних із ризиком реалізації плацентарної дисфункції необхідний диференційований підхід, що полягає у формуванні групи високого ризику щодо тяжких форм плацентарної дисфункції із використанням

розробленої прогностичної шкали факторів ризику декомпенсації плацентарної дисфункції.

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, прогнозування.

**Modern aspects of forecasting of heavy forms of placental dysfunction**  
**V.V. Artyomenko**

Results of the spent researches testify that at forecasting perinatal pathology at pregnant women with risk of realisation of placental dysfunction the differentiated approach consisting in formation of group of high risk under heavy forms of placental dysfunction with application developed forecasting scales of risk factors decompensation of placental dysfunction is necessary for a pathology.

**Key words:** placental dysfunction, forecasting.

**Сведения об авторе**

Артеменко Владимир Викторович – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Вахитовский, 2; тел.: (050) 316-44-87. E-mail: VArtemenko2008@yandex.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамченко В.В., Шабалов Н.П. Клиническая перинатология. – Петрозаводск. – 2005. – С. 424.
2. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. – СПб, 2012. – 328 с.
3. Боташева Т.Л., Черноситов А.В., Орлов А.В. Прогнозирование течения беременности и исходов родов по данным комплексного динамического ультразвукового скрининга. Методические рекомендации. – Ростов-на-Дону, 2010. – 11 с.
4. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тюпонник В.Л. Клинико-диагностическое значение определения фактора роста плаценты у беременных // Проблемы репродукции. – 2011, № 5. – С. 1–6.
5. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Совершенствование диагностики и терапии перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 10. – С. 3–6.

Статья поступила в редакцию 08.07.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**ИММУНИТЕТ МАТЕРИ ВЛИЯЕТ НА РИСК РАЗВИТИЯ АУТИЗМА**

Ученые из медицинского Центра неврологии в Калифорнии (США) выяснили, что активация иммунной системы матери во время беременности нарушает развитие нервных клеток в головном мозге плода и ухудшает их способность передавать нервные сигналы и "общаться" друг с другом. Проведенное исследование, результаты которого опубликованы в журнале The Journal of Neuroscience, показывает, как материнская вирусная инфекция может увеличить риск рождения ребенка с аутизмом или шизофренией.

В эксперименте, проведенном на мышах и крысах, ученые сравнили мозг детенышей тех грызунов, чья иммунная система была активирована вирусом, с мозгом детенышей контрольной группы животных.

В результате оказалось, что у тех мышат и крысят, которые были подвержены воздействию вирусной инфекции, на поверхности нейронов головного мозга было гораздо больше иммунных молекул, называемых белками главного комплекса гистосовместимости первого типа (ГКГС I).

Исследователи пришли к выводу, что высокие уровни ГКГС I ухудшают способность мозговых нейронов новорожденных формировать синапсы – межклеточные контакты, служащие для передачи нервных импульсов между клетками.

Затем ученые провели другой эксперимент: они активировали материнскую иммунную систему, а затем уменьшили количество ГКГС I на поверхности нейронов потомства до нормального уровня, после чего наблюда-

лось восстановление количества синапсов.

"Эти результаты показывают, что материнская иммунная активация действительно воздействует на нейронные связи в период внутриутробного развития, – процитировал профессор Медицинского центра Калифорнии Кимберли Макаллистер (Kimberley McAllister), ведущего автора работы. – Это приводит к глубокому дефициту способности корковых нейронов образовывать синапсы, что вызвано увеличением уровня белков ГКГС I".

По мнению ученых, проведенные исследования могут помочь в разработке диагностических тестов и методов лечения людей с подобными нарушениями развития нервной системы.

Источник: medportal.ru.

# Применение Дексалгина с целью профилактики и лечения болевого синдрома у пациенток после операций на органах малого таза

**Ю.Е. Богослова, Л.Н. Сыроватко, Л.Ф. Косильникова**  
Днепропетровская центральная районная больница

Проблема купирования послеоперационной боли в последние годы освещается в большом количестве исследований.

Боль есть не что иное, как предупреждение организма о наличии какого-либо повреждающего фактора, несущего опасность.

В некоторых ситуациях боль сама может влиять на возникновение патологических изменений в организме и являться причиной, провоцирующей повреждение органов и тканей.

Можно выделить два вида боли: нейропатическую и ноцицептивную. Первая является результатом прямого повреждения центрального и периферического отделов нервной системы, тогда как вторая всегда связана с острым и хроническим воспалительным процессом.

Основные требования к современным обезболивающим средствам – эффективность и безопасность. При выборе анальгетика мы исходим из патогенеза болевого синдрома, где ведущая роль принадлежит механической травме тканей разного масштаба в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее приемлемых фармацевтических групп в терапии. Так, в США ежегодно выписывают более 70 млн рецептов на эти препараты, 1/3 часть пациентов принимают их длительное время.

В развитых странах данные препараты получают более 85% послеоперационных больных (Ужялова Е.А., 2006). НПВП являются эффективными анальгетиками для лечения послеоперационной боли – доказательство 1-го уровня, Кокрановская база данных (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2005)

Для предупреждения и купирования послеоперационной боли нами применяется НПВП Дексалгин (декскетопрофен на траметамол).

Мы провели сравнительную оценку применения анальгетика периферического действия Дексалгина как средства для профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома с применением других анальгетиков, в том числе опиоидов.

Исследования выполнены у 70 пациенток в возрасте от 18 до 75 лет, перенесших оперативное вмешательство на органах малого таза. 40 пациенток получили профилактическое введение 50 мг декскетопрофена внутривенно за

1 ч до проведения хирургического вмешательства и спустя 8–16 ч после его окончания, с последующим переходом на внутривенное введение 50 мг декскетопрофена 2 раза в сутки. 30 пациенток получили в до- и послеоперационный период другие анальгетические средства, в том числе опиоид (стадол).

У всех больных премедикацию и анестезию проводили согласно стандарт-полису протокола.

Качество анальгезии Дексалгином оценивали согласно динамического наблюдения за показателями: АД, ЧСС, SaO<sub>2</sub>, ЭКГ, коагулограммы, тромбоцитов и времени свертывания. Больные всех групп имели хронические заболевания систем дыхания, кровообращения, мочеполовой системы в стадии компенсации. По характеру операции обе группы были также близки (надвлагалищная ампутация матки, экстирпация матки). При оценке результатов ориентировались на собственный опыт и данные других авторов по послеоперационной анальгезии опиоидами.

Сроки введения первой дозы Дексалгина в послеоперационный период зависели от продолжительности оперативного вмешательства. После введения Дексалгина ни у одного пациента не отмечено побочных явлений. Течение общей анестезии и операций было обычным. Уменьшение боли наступало через 30,5±5 мин. Максимальный анальгетический эффект развивался спустя 44,3±4 мин. Продолжительность анальгезии после введения 50 мг Дексалгина внутримышечно составила 10,2±16 ч. Качество обезболивания в 1-е сутки после операции оценено как: отличное у 78%, хорошее – 21%, удовлетворительное – 1%.

Важным преимуществом Дексалгина является наличие двух форм выпуска – ампул и таблеток, что значительно расширяет возможности его использования. Кроме того, ампульная форма Дексалгина универсальна в плане способов введения: внутримышечно, внутривенно болюсно, внутривенно капельно.

Таким образом, можно сделать вывод:

- НПВП Дексалгин в дозе 50 мг за 1 ч до операции, затем в послеоперационный период значительно снижает остроту болевого синдрома;
- применение Дексалгина не сопровождается существенными побочными явлениями;
- отсутствие необходимости применения опиоидного компонента в послеоперационной анальгезии.

Статья поступила в редакцию 10.09.2013

# Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение?

Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова

Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва

«Журнал международной медицины», 2013, № 1 (2), с. 47-55. Печатается с сокращениями.

Эффективность терапии железодефицитной анемии определяется не только биодоступностью железа из препарата, но также зависит от приверженности к лечению самого больного, на что существенным образом влияет переносимость препарата и стоимость лечения. Эффективность препаратов, содержащих двухвалентное железо, доказана в многочисленных исследованиях (степень доказательности 1А) и не вызывает сомнения. Препараты на основе трехвалентного железа лучше переносятся, но не всегда эффективны и требуют более длительных курсов лечения. Благодаря уникальному составу (глюконат железа II + глюконат меди + глюконат марганца), препарат «Тотема» (производство французской компании Innotech International Laboratory) позволяет быстро восстанавливать концентрацию гемоглобина и депо железа и при этом обладает хорошей переносимостью. Медь и марганец входят в активные центры белков, обеспечивающих зависимое всасывание железа в кишечнике, быструю утилизацию, поступившего в кровь железа тканями, участвующих в синтезе гемоглобина, регулируют поступление железа в митохондрии, обеспечивают антиоксидантную защиту. Сравнение результатов трех метаанализов показало, что Тотема обладает лучшей переносимостью, чем сульфат железа II (34,1% и 20,4%;  $p < 0,005$ ) и сравнимой переносимостью по отношению к препаратам трехвалентного железа (полимальтозный комплекс гидроксида железа III (14,9%;  $0,1 < p < 0,25$ ), протеин сукциниллат железа III (9,4%;  $0,75 < p < 0,9$ ). Более того, при приеме Тотемы в 19 раз реже возникают запоры, чем при приеме сульфата железа II и в 10 раз реже, чем при приеме полимальтозного комплекса гидроксида железа III., что очень важно для беременных женщин, часто страдающих запорами, особенно в III триместре беременности. При этом Тотема относится к средней ценовой категории, что делает его оптимальным для терапии большого количества пациентов.

**Ключевые слова:** лечение анемии, железа глюконат, железа сульфат, полимальтозный комплекс гидроксида железа, протеинсукциниллат железа, дефицит железа, глюконат меди, глюконат марганца, Тотема.

## Введение

Актуальность проблемы ранней диагностики и адекватного лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у любого человека и тем более у беременной женщины переоценить невозможно. Биологическая роль железа велика: оно участвует в окислительно-восстановительных процессах, росте и старении тканей, механизмах иммунитета, кроветворении, снабжении органов и тканей кислородом, функционировании множества ферментов. Дефицит железа и тем более последняя его стадия — ЖДА — является причиной снижения работоспособности и повышения эмоциональной лабильности, раздражительности у взрослых, увеличения частоты острых респираторных заболеваний, вызывает задержку роста и развития детей [1]. ЖДА у беременных может приводить к повышению частоты гестозов, преждевременных родов, пиелонефрита, плацентарной недостаточности,

отставания роста и развития, внутриутробной гибели плода; инфекционным осложнениям, повышенной кровопотери в родах и послеродовый период, слабости родовой деятельности [1]. Недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития железодефицитных состояний у грудных детей, что в дальнейшем приводит к снижению у этих детей интеллектуального развития, работоспособности и нарушениям поведения [1]. Важнейшими задачами научной медицины и практического здравоохранения сегодня являются ранняя диагностика, лечение и профилактика ЖДА, особенно у женщин репродуктивного возраста и беременных с целью получения здорового поколения в будущем.

В современной медицине большое внимание уделяется личности самого больного, его платежеспособности и дисциплинированности, а также его пониманию роли и влияния болезни на жизненное функционирование и качество жизни. Зачастую неустойчивый эффект от проводимого лечения складывается из-за несерьезного отношения пациента к своему здоровью, непонимания последствий железодефицита как для себя, так и для здоровья новорожденного, боязни принимать какие-либо препараты во время беременности, плохой переносимости назначенного препарата или нехватки денег на лечение. Поэтому важно не только информировать пациента о последствиях железодефицитного состояния, но и подобрать оптимальный для каждого конкретного больного препарат, а для этого необходимо понимать, от чего зависит эффективность и переносимость препаратов железа и сколько будет стоить выбранное лечение.

Все пероральные препараты железа (ПЖ) принципиально можно разделить на препараты двухвалентного и трехвалентного железа, так как именно это в первую очередь определяет эффективность и безопасность терапии (рис. 1). Соли двухвалентного железа показывают лишь незначительные различия между собой по эффективности всасывания железа. Соли трехвалентного железа всасываются гораздо хуже (уровень доказательности 1А) [4]. Это связано с различиями в механизме всасывания. Доказано, что в кишечнике железо всасывается в двухвалентном состоянии. Для этого трехвалентное железо пищи с помощью медь-зависимой ферроредуктазы на апикальной мембране энтероцитов или под действием витамина С, восстанавливается до двухвалентного и через марганец-зависимые белки-транспортёры двухвалентных металлов (DMT1-белки) поступает в энтероцит. Затем через белок ферропортин на базальной мембране поступает в кровь, где с помощью медь-зависимых феррооксидаз (гефестин — на базальной мембране, связан с ферропортином; церулоплазмин — в плазме) окисляется до трехвалентного состояния, чтобы связаться с транспортным белком — трансферрином [2]. Только очень незначительная часть железа, образуя комплекс с муцином, может поступить в энтероциты путем пиноцитоза. Биодоступность двухвалентных солей железа в несколько раз выше, чем трехвалентных [4-6], так как они свободно диффундируют через каналы DMT1-белков и ферропортин. Поэтому препараты содержащие в составе двухвалентное железо, оказывают быстрый эффект и нормализуют уровень гемоглобина в среднем через 2 недели — 2





Рисунок 1.

месяца, а нормализация депо железа происходит уже через 3-4 месяца от начала лечения, в зависимости от тяжести анемии и дозировки препарата. Всасывание железа из препаратов трехвалентного железа более медленное, так как необходим активный (энергезависимый) транспорт с участием феррооксидаз. Поэтому препараты, содержащие железо в трехвалентном состоянии требуют более длительного применения, а в случае дефицита меди в организме, будут неэффективны вовсе [2]. Нормализация гемоглобина при лечении препаратами трехвалентного железа наступит только спустя 2-4 месяца, а нормализация показателей депо железа через 5-7 месяцев от начала терапии. Степень доступности железа отражается и на частоте побочных эффектов. Уменьшить побочные действия пероральных таблетированных ПЖ на желудочно-кишечный тракт можно, принимая железо с едой, но за счет уменьшения всасывания, или можно использовать формы с замедленным высвобождением [5], также с потерей эффективности, так как часть препарата будет высвобождаться в нижних отделах кишечника, где железо практически не всасывается. Несмотря на рекомендации ВОЗ по применению для лечения ЖДА препаратов двухвалентного железа как более эффективных препараты с низкой биодоступностью на основе трехвалентного железа, активно применяются благодаря их лучшей переносимости [8, 9].

Однако это не всегда оправдано, поскольку есть данные о неэффективности применения полимальтозного комплекса гидроксида железа III (ПКГЖ), даже при длительном лечении (от 4 до 14 месяцев), у значительного количества пациентов (75 (31%) из 241) [10], время и деньги были потрачены впустую. Последующий перевод этих пациентов на препараты двухвалентного железа приводил к быстрой нормализации гемоглобина [10, 11].

Частота нежелательных явлений зависит не только от степени абсорбции, но и от характеристик самой соли. Так органические соли (глюконат, фумарат) обладают лучшей переносимостью, чем неорганические (сульфат) [2, 3, 13]. Форма выпуска препарата тоже играет важную роль в переносимости. Жидкие формы имеют лучшую всасываемость благодаря равномерному распределению по слизистой и большей поверхности всасывания, при этом создаются меньшие локальные концентрации железа, поэтому жидкие препараты железа лучше переносятся, чем таблетированные формы [3].

Переносимость и эффективность препаратов также зависит от используемой дозировки. Чем выше доза, тем сильнее эффект и хуже переносимость. Рекомендуемая доза элементарного железа для лечения железодефицита составляет 100-200 мг в день. Более высокие дозы не должны назначаться, так как всасывание достигает предела, а побочные эффекты усиливаются

(1А). [4] Дополнительные компоненты также влияют на эффективность и переносимость ПЖ. Некоторые комбинации способствуют лучшему всасыванию (витамин С, D, L-серин, медь, марганец) и улучшают переносимость (медь, марганец), другие решают проблемы сочетанного дефицита (витамин В12, фолиевая кислота, медь), приводящего к анемии (таб.).

Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме железосодержащих препаратов являются диспепсии (запоры, тошнота, рвота, диарея, боль в животе). Механизм возникновения запора связан с тем, что железо связывает в кишечнике сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики. Кроме того, при взаимодействии сульфата железа с сероводородом образуется нерастворимый сульфид железа, оседающий на слизистой оболочке кишечника и препятствующий ее раздражению, способствующему перистальтике [12]. Это может стать серьезным препятствием при лечении анемии у беременных, поскольку они и без того часто страдают запорами, особенно в III триместре. Потемнение эмали зубов также связывают с взаимодействием (особенно при длительном приеме) железа с сероводородом, который может содержаться в полости рта (при кариесе зубов и др.). Поэтому после приема препаратов железа следует тщательно полоскать рот, а жидкие препараты принимать через трубочку. Что касается тошноты и рвоты, то, как правило, эти явления наиболее выражены в первые дни лечения препаратами и после адаптации организма к поступлению большого количества железа могут уменьшиться или исчезнуть вовсе.

Отдельно необходимо рассмотреть механизмы повреждающего действия железа на слизистую ЖКТ и другие ткани. Известно, что ионы Fe<sup>2+</sup> способны активировать реакции образования свободных радикалов в биологических системах. Эти процессы присутствуют в норме и играют важную роль в ряде жизненно важных процессов, например, в механизме иммунной защиты. Так реакция образования свободных радикалов при участии железа и перекиси водорода, используется фагоцитирующими клетками (макрофаги, нейтрофилы, моноциты) для повреждения чужеродных клеток. В нормальных условиях свободно-радикальные процессы нейтрализуются системой антиоксидантов, наиболее важными составляющими которой являются Cu-Zn-супероксиддисмутаза, Mn-супероксиддисмутаза (в митохондриях), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион, токоферолы и в-каротин. Церрулоплазмин (содержит 6-8 ионов меди) и трансферрин образуют антиоксидантную систему сыворотки крови, действие которой основано на окислении ионов Fe<sup>2+</sup> и связывании Fe<sup>3+</sup>, а также на взаимодействии этих белков с кислородными радикалами. Существует три типа

Наиболее часто встречающиеся комбинации в составе антианемических препаратов

| Состав препарата                 |  | Дополнительные функции  | Торговое наименование  |
|----------------------------------|--|---|--|
| монопрепараты железа             |  | -   | Хеферол, Ферроградумет, Мальтофер, Ферум лек, Биофер, Гемофер                                  |
| комбинированные препараты железа | + витамин С  | увеличение всасывания железа  | Сорбифер дурулис, Тардиферон, Фенюльс 100, Ферроплекс, Фенюльс, Ферро-фольгамма                |
|                                  | + D, L-серин   | увеличение всасывания железа  | Актиферрин   |
|                                  | + фолиевая кислота   | лечение фолиеводефицитных анемий  | Ферретаб, Ферро-фольгамма, Актиферрин композитум, Гино-Тардиферон, Мальтофер Фол, Ферлатум Фол |
|                                  | + витамин В12  | лечение В12-дефицитных анемий   | Ферро-фольгамма, Ферровит, Фенюльс-цинк  |
|                                  | + медь   | увеличение всасывания и утилизации железа<br>лечение рефрактерных железодефицитных анемий, связанных с дефицитом меди<br>антиоксидантное действие | Тотема   |
| + марганец                       | инициирует созревание транспортных белков железа участие в трансферрин-опосредованном транспорте железа внутрь клеток улучшение синтеза гемоглобина (регуляция уровня железа в митохондриях)<br>антиоксидантная защита митохондрий | Тотема  |  |

свободно-радикальных реакций с участием железа: при взаимодействии 2-валентного иона железа с перекисью водорода (присутствует во всех клетках и средах, особенно в очагах воспаления); при взаимодействии Fe<sup>2+</sup> с кислородом (в норме один эритроцит производит в среднем 107 суперокисленных анионов в день), а также при контакте с органическими гидроперекисями (гидродиоксидами), в частности с гидроксидами липидов мембран с образованием гидроксида и липоксид-радикала [15, 16]. Интересным фактом, обнаруженным в последнее время, является то, что хотя процесс активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) запускается ионами Fe<sup>2+</sup>, присутствие ионов Fe<sup>3+</sup> ускоряет реакции ПОЛ, причем максимальная скорость реакции наблюдалась при соотношении Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup>=1 [15]. При снижении антиоксидантной защиты происходит сдвиг в сторону избыточного накопления свободных радикалов и их повреждающее действие на клетки. Так, при дефиците железа происходит снижение активности гемсодержащего фермента каталазы, а при снижении гемоглобина также страдает обеспечение тканей кислородом. В условиях гипоксии все элементы электрон-транспортной цепи находятся в восстановленном состоянии из-за отсутствия терминального акцептора электронов — кислорода. В этих условиях активируется восстановление Fe<sup>3+</sup> и активизация ПОЛ [15].

Что же происходит при лечении анемии препаратами, содержащими только железо (рис. 2)? При поступлении большого количества железа из препаратов снижается синтез антиоксидантного фермента Mn-супероксиддисмутазы, так как железо конкурирует с марганцем за участок связывания на уровне транскрипции этого фермента [16]. Учитывая, что на фоне предшествующего дефицита железа уже снижена активность каталазы, а на фоне гипоксии повышено ПОЛ, дополнительное снижение антиоксидантной защиты приводит к активному повреждению тканей, контактирующих с ионами железа, а это в первую очередь слизистые ЖКТ, печень и молодые эритроциты.

Единственным антианемическим препаратом, содержащим сразу три синергидных элемента (Fe, Cu, Mn) является препарат «Тотема» (производитель «Лаборатория Иннотек Интернациональ», Франция), способный не только восполнить недостающее при анемии железо, но и усилить антиоксидантную защиту. В состав Тотемы входит более доступное для организма

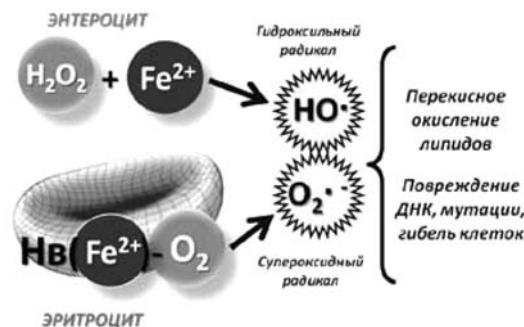


Рисунок 2. Проблемы, возникающие при лечении ЖДА препаратами, содержащими только железо

двухвалентное железо в дозе 50 мг, а также медь (0,7 мг) и марганец (1,33 мг) в форме глюконата. Высокий лечебный эффект Тотемы связан с несколькими особенностями препарата — это жидкая форма, улучшающая распределение препарата по слизистой кишечника, и наличие металлов меди и марганца, которые играют важную роль в метаболизме железа и входят в активные центры супероксиддисмутаз. Наличие меди и марганца в препарате «Тотема» не только увеличивает биодоступность железа, что позволяет снизить эффективную профилактическую дозу до 50 мг, а лечебную дозу до 100-200 мг (соответственно, 100 мг и 100-300 мг для других железосодержащих препаратов), но также нормализует усвоение железа тканями и блокирует образование свободных радикалов как за счет быстрой элиминации 2-валентных ионов железа с помощью церулоплазмина (медь-зависимая феррооксидаза), так и за счет активации антиоксидантной защиты (в составе супероксиддисмутаз) (рис. 3).

**Результаты сравнения переносимости препаратов железа по данным трех метаанализов**

Проведенный нами метаанализ 30 исследований (1077 пациентов) показал хорошую переносимость Тотемы [12]. Полученная средняя частота нежелательных явлений составила

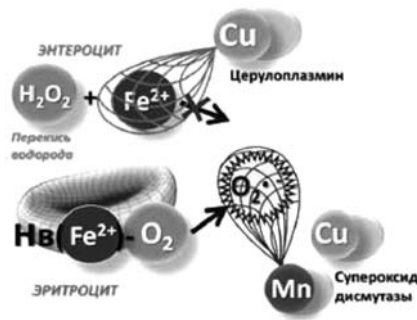


Рисунок 3. Роль меди и марганца в антиоксидантной защите

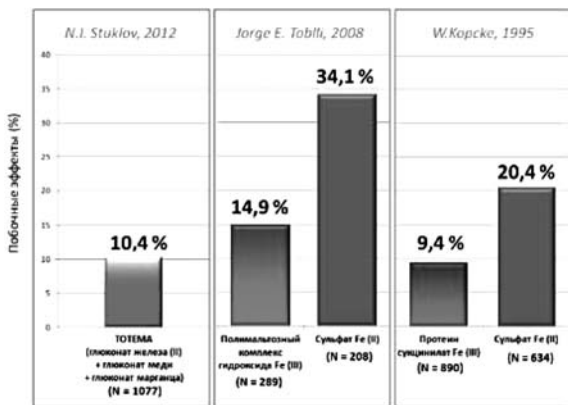


Рисунок 4. Сравнение результатов исследований безопасности применения различных железосодержащих препаратов. Различия в переносимости Тотемы и ПМКЖ и ПСЖ – недостоверно ( $0,1 < p < 0,25$  и  $0,75 < p < 0,9$  соответственно), а в сравнении с сульфатом железа достоверно ( $p < 0,005$ )

10,4% (112 пациентов). Побочные явления в основном были представлены легкими непродолжительными диспепсическими реакциями (8,5%), не требующими отмены препарата. Реже встречались аллергические реакции в виде незначительной сыпи – 0,7%, и потемнение эмали зубов – 1,0%. Только 1,1% пациентов были вынуждены отказаться от дальнейшего приема Тотемы.

Сравнение данных безопасности применения препарата «Тотема» с величинами, полученными в метаанализе пяти сравнительных исследований полимальтозного комплекса гидроксида железа III (289 пациентов) и сульфата железа II (208 пациентов) [8], и в метаанализе трех сравнительных исследований протеин-сукцинилата железа III (890 пациентов) и сульфата железа II (634 пациента) [9] показало, что Тотема обладает лучшей переносимостью, чем сульфат железа II (34,1 и 20%;  $p < 0,005$ ) и сравнимой переносимостью по отношению к препаратам трехвалентного железа (полимальтозный комплекс гидроксида железа III (14,9%;  $0,1 < p < 0,25$ ), протеин сукцинилата железа III (9,4%;  $0,75 < p < 0,9$ )) (рис. 4).

Отдельно сравнивали частоту запоров, поскольку это очень важно для беременных, которые довольно часто страдают запорами (особенно в III триместре) и данный побочный эффект может значительно снизить комплаентность, а также провоцировать обострение геморроя. Частота запоров при применении Тотемы (24 исследования, 841 пациент) достоверно отличалась и составила всего 0,83% ( $p < 0,005$ ), что в 10 раз меньше, чем при применении ПКЖ (8,7%) и в 19 раз меньше, чем при применении сульфата железа (15,9%) [12].

Препарат «Тотема» выпускается в жидкой форме (питьевой раствор в ампулах). Для жидких форм очень важны вкусо-

вые качества лекарства, так как это может существенно сказаться на приверженности пациентов к лечению, учитывая необходимость длительного (три и более месяцев) приема. Поэтому дополнительно было проведено исследование органолептических свойств Тотемы. При опросе 131 взрослого больного неприятный вкус выявлен только у 11 (8,4%) больных, причем при сравнении с аналогичным исследованием у 35 беременных не получено статистических отличий, только 4 (11,4%) отметили неприятный вкус препарата. Что касается детской аудитории, то выявлено только 3 ребенка и подростка с задокументированным отрицательным отзывом на вкусовые качества препарата «Тотема», что составило 2,4% из 104 пациентов.

### Заключение

Выбор ПЖ для лечения ЖДА с учетом индивидуальных особенностей пациента задача непростая. В конечном итоге эффективность лечения ЖДА зависит не только от биодоступности применяемого препарата, но и от приверженности пациента к лечению. В свою очередь приверженность снижается при плохой переносимости препарата. Так широко применяемые сульфаты часто вызывают запоры, что может послужить отказом от назначенной терапии, особенно у беременных. Стоимость препаратов трехвалентного железа значительно выше, но из-за низкой эффективности лечение должно продолжаться не менее полугода, а иногда и год, что делает лечение еще более дорогим, и также может послужить причиной отказа от терапии. Уникальный состав препарата «Тотема» (глюконат железа II, меди и марганца) обеспечивает высокую эффективность лечения, как у сульфата железа II; хорошую переносимость, как у полимальтозного комплекса гидроксида железа III и сукцинилата железа III и при этом Тотема имеет оптимальную стоимость. Все это может обеспечить хорошую комплаентность пациентов. Более того, мультиэлементный препарат «Тотема» в 10 раз реже вызывает запоры, чем полимальтозный комплекс железа и в 19 раз реже, чем сульфаты. Это может быть очень важным фактором при выборе железосодержащего препарата для лечения ЖДА у большинства пациентов, особенно беременных женщин, которые довольно часто страдают запорами.

### Рекомендации производителя по использованию жидкой формы глюконата железа II, меди и марганца (Тотема)

Для минимизации вероятности появления нежелательных явлений при приеме препарата «Тотема» желательны следующие рекомендации:

- принимать препарат за 30 минут до начала приема пищи или спустя 2 часа после еды;
- для лучшего всасывания и снижения возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется разбавлять содержимое ампулы в минимум 100 мл воды или сока;
- начинать прием препарата (первые 2-3 дня) с минимальных доз 50 мг (1 ампула), затем постепенно увеличивать дозу до необходимой лечебной 100-200 мг (зависит от тяжести дефицитного состояния) и принимать в лечебной дозе до нормализации уровня гемоглобина. Далее перейти на профилактическую дозировку до нормализации показателей депо железа. Для пациентов с воспалительными заболеваниями ЖКТ разовую дозу можно делить на 2-3 приема для лучшей переносимости. Полный курс лечения, как правило, составляет 2-4 месяца, в зависимости от первоначальной тяжести железодефицита;
- по возможности принимать препарат через трубочку или споласкивать ротовую полость сразу после приема препарата, чтобы снизить вероятность окрашивания эмали зубов.



**Treatment of iron deficiency anemia. Which is more important: efficiency or tolerance? Is there an optimal decision?**

**N.I. Stuklov, Y.N. Semenova**

Abstract: Efficiency of iron deficiency therapy is determined not only by bioavailability of iron, it also depends on commitment of the patient to treatment which is greatly influenced by the drug tolerance and cost of treatment. Efficiency of drugs containing ferrous iron is proved in many researches (level of evidence 1A) and doesn't cause doubts. Drugs on the base of ferric iron are better tolerated, but they are not always efficient and require long-term treatment. Due to its unique composition (iron gluconate II +copper gluconate+ manganese gluconate) the Totema drug (manufactured by the French company Innotech International Laboratory) quickly restores the hemoglobin concentration and reserves of iron and has a good tolerance features. Copper and

manganese are a part of active centres of proteins which facilitate absorption of iron in intestine, quick utilization of iron by tissues which take part in hemoglobin synthesis, regulate iron supply into mitochondria, ensure antioxidant protection. Comparison of three meta-analyses showed that Totema is tolerated better than iron sulphate II (34,1% and 20,4%; p<0,005) and to some degree in comparison with ferric iron drugs (iron-hydroxide polymaltose complex III (14,9%; 0,1< p < 0,25), iron protein succinylate III (9,4%; 0,75 < p < 0,9). Moreover, when taking Totem constipations occur 19 times less in comparison with taking iron sulphate II and 10 times less when taking iron-hydroxide polymaltose complex III, which is very important for pregnant women especially in the III semester. At the same time Totema is a drug of average price category, and this makes it an optimal drug for treatment of most patients.

**Keywords:** *treatment of anemia, iron gluconate, iron sulphate, iron-hydroxide polymaltose complex, iron protein succinylate, iron deficiency, copper gluconate, manganese gluconate, Totema.*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Коноводова Е.Н. Железодифицитне становище: коли і кому назначати Тотему? // Поліклініка. – 2012; 5: 1-5.
2. Громова О.А., Торшин І.Ю., Хаджидис А.К. Аналіз молекулярних механізмів впливу заліза (II), міді, марганця в патогенезі залізодифицитної анемії // Клінічна фармакологія і фармакоэкономика. – 2010; 1: 1-9.
3. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.V. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia // British Society of Gastroenterology, 2011.
4. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy British Committee for Standards in Haematology. – July 2011.
5. Hatju E. Clinical Pharmacokinetics of Iron Preparations // Clin.Pharmacokinet. 1989; 17(2): 69-89.
6. Palacios Santiago. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview // The Scientific World Journal. 2012; Vol. 2012, Article ID 846824.
7. Nielsen P., Gabbe E.E., Fisher R., Heinrich H.C. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans // Arzneimittelforschung/Drug Research. 1994; 44(6): 743-8.
8. Jorge E. Toblli, Reto Brignoli Полимальтозный комплекс гидроксид железа (III) при железодифицитной анемии. Обзор и метаанализ // Анемия. Журнал рабочей группы по анемии. 2008; Приложение к № 1: 95-104.
9. Korpke W., Sauerland M.C. Метаанализ данных эффективности и переносимости железа протеинсукцилата при лечении пациентов с железодифицитной анемией

разной степени тяжести // Arzneimittel – Forschung/Drug Research. 1995; 45(II), 11: 1211-6.

10. Guillermo J. Ruiz-Arguelles, Angeles Diaz-Hernandez, Carlos Manzano, Guillermo J. Ruiz-Delgado. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia // Hematology. June 2007; 12(3): 255-256.
11. Mehta B.C. Iron (III) hydroxide polymaltose is ineffective iv treatment of iron deficiency anemia // Medical Image. 2001; 25: 36-7.
12. Стуклов Н.И. Метаанализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), міді і марганця (препарат «Тотема») при ліченні залізодифицитної анемії у дітей і дорослих // Земський лікар, 2012; 4(15): 11-20.
13. Casparis D., Del Carlo P., Braconi F., Grossi A., Merante D., Gafforio L. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron // Minerva Ginecol. 1996; Nov, 48(11): 511-8.
14. Машковский М.Д. Пособие для врачей. Лекарственные средства // Харьков «Торсинг» 1997; Т. 2: 156-161.
15. Владимиров Ю.А. и соавт. Свободные радикалы в живых системах // ВИННИТИ Итоги науки и техники. Москва, 1991; Биофизика, Т. 29: 1-250.
16. Davis C., Greger J.L. Longitudinal changes of manganese-dependant superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron in women // Am. J. Clin. Nutr. 1992; 55: 747-752.

**TOTEMA®**

**Склад лікарського засобу:**  
 діючі речовини: 1 ампула містить залізо глюконату - 50 мг; марганцю (у вигляді марганця глюконату) - 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) - 0,7 мг;  
 допоміжні речовини: гліцерин, глюкози розчин, сахароза, кислота лимонна безводна, натрію цитрат, натрію бензоат (Е 211), полісорбат 80, карамель аміаку (Е 150с), ароматизатор «Тутті фрутті», вода очищена.

**Лікарська форма.** Розчин орального.  
 Рідина темно-коричневого кольору, з характерним запахом.  
**Назва і місцезнаходження виробника.**  
 Іннотера Шуэй, Рю Рене Шантеро Ліслє Вер-41150, Шуэй-сюр-Сіс, Франція.  
 Innothera Chouzy, Rue Rene Chantereau L'Isle Vert-41150, Chouzy-sur-Cisse, France.

**Назва і місцезнаходження заявника.**  
 Лабораторія Іннотек Інтернаціональ, 22 Авеню Арістід Бріанд, 94 110 Аркей, Франція.  
 Laboratoire Innotech International, 22 avenue Aristide Briand, 94 110 Arcueil cedex, France.

**Фармакотерапевтична група.** Протинаемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації.  
 Код АТС ВОЗ А Е 10.  
**Фармакологічні властивості.** Комбінований препарат, який містить основні мікроелементи, необхідні для підтримання процесу кровотворення.

Залізо є необхідною складовою гемоглобіну, міоглобіну та залізосмісних ферментів, відіграє важливу роль у транспорті кисню, бере участь в окисному метаболізмі, стимулює еритропоєз. Мідь та марганець, що безпосередньо беруть участь як у всмоктуванні заліза, так і в синтезі гемоглобіну, є важливими складовими ферментних систем, які беруть участь в основних окислювально-відновних процесах в організмі людини.  
 Зазвичай солі заліза лише частково всмоктуються при внутрішньому застосуванні (від 10 до 20 % прийнятої дози). Ступінь абсорбції зростає при зменшенні запасів заліза в організмі. Всмоктування відбувається, в основному, у дванадцятипалій кишці та в проксимальній частині порожньої кишки. Одночасне застосування заліза, міді та марганцю у збалансованих кількостях запобігає порушенню засвоєння заліза, яке може виникнути при роздільному застосуванні.

**Показання для застосування.**  
 Залізодифицитна анемія. Профілактичне лікування залізодифициту у вагітних жінок, недонощених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза.

**Протипоказання.**  
 Надлишок заліза в організмі (особливо на фоні нормоцитарної анемії або гіперсидерозу), наприклад, таласемія).  
 Регулярні гемотранфузії. Одночасне застосування парентеральних форм заліза.  
 Кишкова непрохідність. Залізорефрактерна анемія.  
 Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення.  
 Печеркуватість або компоненти препарату.  
 Складові непереносимість фруктози.

**Особливі застереження.** Із застереженням приймати препарат хворим із стенозом стравоходу та/або іншими обструктивними захворюваннями травного тракту; дивертикулі кишечника; особливо у нерозведеному стані.

Дефіцит заліза, пов'язаний із запальними процесами, не піддається лікуванню лише препаратами заліза. Необхідно, по можливості, впливати на причину захворювання.

Надірне вживання чаю зменшує всмоктування заліза. Для пацієнтів, що дотримуються низькокалорійної дієти або хворим на цукровий діабет необхідно враховувати, що кожна ампула препарату містить 3 г сахарози.

У зв'язку з тим, що препарат містить глюкози і фруктозу, не рекомендується приймати пацієнтам зі зниженою толерантністю до фруктози, синдромом мальабсорбції глюкози/галактози, сахарозно-ізомальтозною недостатністю.

Щоб уникнути тимчасового потемніння зубної емалі, що має зворотний характер, не слід приймати препарат у нерозведеному вигляді та надого заримувати рідину у ротовій порожнині, після прийому препарату необхідно ретельно почистити зуби. У будь-якому випадку, потемніння зубної емалі проходить після закінчення курсу лікування.

Препарат містить у складі ароматизатору незначну кількість етанолу (менше 0,1 г в ампулі).

**Застосування у період вагітності або годування груддю.**  
 Застосування препарату під час вагітності та годування груддю рекомендується тільки після консультації з лікарем. Доступні дані про спостереження обмеженої кількості вагітностей на фоні прийому препарату Тотема не демонструють небажані ефекти на вагітних, перебіг вагітності, плід та новонародженого. Препарат можна застосовувати жінкам в період годування груддю та вагітним протягом другого та третього триместру вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.**

Не впливає.

**Діти.** Препарат можна призначати дітям від 1 місяця.

**Спосіб застосування та дози.** Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсоложеної воді, або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь.  
 Ампулу відкривають руками, надламуючи з обох кінців (це можливо без застосування пилочки). Ампулу слід відкривати безпосередньо над ємністю з напоєм.

Застосовувати внутрішньо. Бажано приймати перед вживанням їжі, оскільки так досягається максимальне засвоєння організмом компонентів препарату. Дози та час прийому Тотема можна коригувати з урахуванням індивідуальної чутливості шлунково-кишкового тракту.

Лікування залізодифицитної анемії: дорослим призначати по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям, починаючи з 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу.

Тривалість курсу лікування повинна бути достатньою для корекції анемії та відновлення депо заліза в організмі. Тривалість лікування залізодифицитної анемії звичайно становить 3-6 місяців у залежності від виснаженості депо заліза і може бути за необхідності подовжена, якщо не було усунуто причини анемії. Контроль ефективності лікування слід проводити раз на 3 місяці. Контроль повинен

включати показники периферійної крові (Hb, MCV – середній об'єм еритроциту) та показники насичення депо заліза (залізо сироватки крові та насичення трансферину залізом).

Для лікування залізодифициту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії.

**Профілактика анемії та залізодифициту:**  
 для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності.

**Передозування.** Випадки передозування солями заліза спостерігалися після застосування препарату у надмірних дозах (здебільшого у дітей віком до 2 років).  
 Переважно прояви були у вигляді симптомів подразнення та ознак некрозу шлунково-кишкового тракту, а саме: нудота, блювання та шоківий стан.

У разі передозування необхідне термінове промивання шлунку 1% розчином натрію бікарбонату та звернення за кваліфікованою медичною допомогою.

Ефективним є використання халатів (найбільш специфічним є десферіоксамін), яке довільно при рівні заліза сироватки вище 5мг/л.

Лікування шокowego стану, депрідатації та порушення кислотно-лужного балансу проводиться згідно із загальноприйнятими підходами.

**Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закреп, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випороження у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я.

Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині.

Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.**

Цикліни (наприклад тетрациклін): зниження абсорбції циклінів в ШКТ (формування комплексу).

Солі, оксиди і гідроксиди магнію, алюмінію або кальцію (наприклад соляні антациди): зниження абсорбції солей заліза в ШКТ.

Дифосфонати: солі заліза зменшують абсорбцію дифосфонатів.

Одночасне застосування ін'єкційних форм солей заліза з препаратами заліза для перорального застосування може викликати запаморочення або навіть шок у зв'язку із швидким вивільненням заліза з комплексу та насиченням/сатурацією трансферину.

Щоб уникнути взаємодії з вищезазначеними речовинами інтервал між прийомами Тотема та препаратів магнію, алюмінію, кальцію повинен бути якомога більшим та становити не менше 2 годин.

**Термін придатності.** 2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25° С в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 мл розчину в скляній ампулі, по 10 ампул в чарункових упаковках по 2 чарункові упаковки у картонній коробці

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

# Клинико-иммунологический статус женщин репродуктивного возраста больных хроническим воспалительным процессом внутренних половых органов

## Обоснование иммунотерапии препаратом Глутоксим® в сочетании с комплексом плацентарных регуляторных пептидов

Ю.В. Олейник, Е.А. Олейник

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика

На основании проведенного анализа клинических, микробиологических и иммунологических исследований доказана высокая эффективность комбинированной терапии хронического воспалительного процесса внутренних половых органов женщин репродуктивного возраста препаратом Глутоксим® и комплексом плацентарных регуляторных пептидов.

**Ключевые слова:** внутренние половые органы женщины, хронический воспалительный процесс, иммунотерапия, Глутоксим®, комплекс плацентарных регуляторных пептидов.

Последнее десятилетие характеризуется повышенным интересом к проблеме хронического воспалительного процесса (ХВП) внутренних половых органов женщин репродуктивного возраста, так как данная патология обуславливает синдром хронической тазовой боли (24%), бесплодие (40%), невынашивание беременности (45%), эктопическую беременность (3%) [3, 5].

При формировании ХВП у большинства больных микробный фактор в возникновении обострений уже не играет существенной роли. Под влиянием неспецифических факторов развивается картина, воспроизводящая, в большей или меньшей степени, первоначальный патологический процесс. Индуктором процессов обострения выступает герпетическая инфекция [5, 8].

Одним из основных механизмов патогенеза ХВП внутренних половых органов женщин считают состояние эндогенной интоксикации, при котором наступает угнетение функции ретикулоэндотелиальной системы, снижение активности фагоцитов, титра комплемента и других факторов неспецифической резистентности организма. Нерациональная, часто необоснованная антибактериальная терапия и возвратная герпетическая инфекция поддерживают этот процесс [1, 6].

Кроме того, у больных ХВП развивается состояние вторичного иммунодефицита, возникают нарушения в системе гемостаза, в виде хронической формы ДВС-синдрома, а также процессов микроциркуляции в органах и тканях, что обуславливает гипоксию и замедление процессов регенерации [1, 6, 9].

ХВП внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста следует рассматривать как общее полисистемное заболевание. Оно сопровождается вовлечением в патологический процесс систем, регулирующих механизмы адаптации: иммунной, эндокринной, симпатoadреналовой. Образующиеся в очаге воспаления гистаминоподобные вещества, простагландины, лейкотриены, адренергические и холинергические соединения через рецепторный сегмент формируют системный воспалительный ответ организма [5].

Наиболее постоянным и характерным симптомом ХВП является хронический болевой синдром или тазовая боль. Боль, как правило, локализована в нижних отделах живота и может иррадиировать в поясничный или крестцовый отделы позвоночника. Периодически возникающая боль практически всегда превалирует над постоянной. Боль нередко продолжает существовать после исчезновения признаков воспалительной реакции и может усиливаться при охлаждении, интеркуррентных заболеваниях, физических и эмоциональных перегрузках и т.п. Часто интенсивность боли не соответствует характеру изменений в половых органах, боль появляется или усиливается в зоне расположения нервных стволов (невралгия тазовых нервов, вегетативный ганглионеврит). Как правило, боль сопровождается изменениями нервно-психического состояния больных (плохой сон, раздражительность, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость и др.) [2].

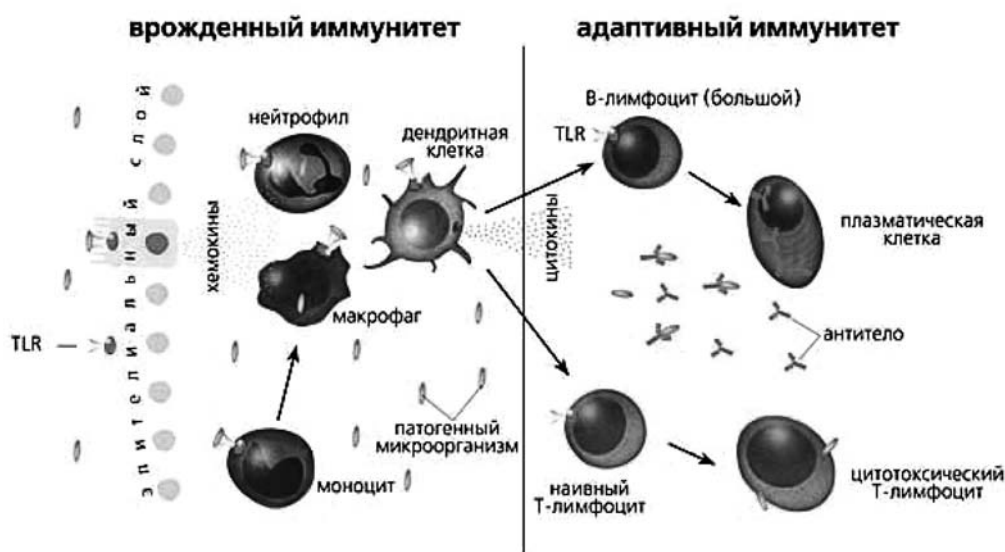
Кроме того, спектр клинических проявлений ХВП объединяет в себе также другие патологические состояния, непосредственно связанные с течением герпесвирусной инфекции:

- нарушение овариально-менструального цикла по типу метроррагии на фоне гиподисфункции яичников и стойкой ановуляции;
- сексуальная дисфункция;
- бесплодие;
- невынашивание беременности, обусловленное недостаточностью функции желтого тела;
- спаечная болезнь;
- неопухолевые состояния яичников и маточных труб (фолликулярная киста, поликистоз яичника односторонний, гидросальпинкс, киста желтого тела);
- генитальный эндометриоз;
- варикозное расширение вен таза.

Исходя из целостного представления многофакторной природы возникающих нарушений, решение проблемы ХВП внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста видится в выработке новой стратегии лечения, основу которого составят лекарственные средства, обладающие одновременно противовоспалительным и иммуностимулирующим эффектами с перспективой восстановления функциональности зоны повреждения органа или системы в целом.

Препаратами выбора в данном направлении исследований были Глутоксим® (ЗАО «Фарма Вам», Российская Федерация) и комплекс плацентарных регуляторных пептидов.

Глутоксим® – природный метаболит (бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицин динатриевая соль), представитель нового класса лекарственных препаратов (тимопоэтинов), обладающих иммуномодулирующим действием на уровне вну-



**Схема иммунного ответа организма на внедрение патогенных микроорганизмов**

триклеточных процессов тиолового обмена. Механизм действия обусловлен влиянием на редокс-потенциал клеток. Иммуномодулирующее и системное цитопротекторное действие определяется новым уровнем редокс-систем и динамикой фосфорилирования ключевых белков сигнальных систем и транскрипционных факторов (NFκB и AP-1), в первую очередь иммунокомпетентных клеток. Оказывает дифференцированное воздействие на нормальные (стимуляция пролиферации и дифференцировки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки. Обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунной системы и системы лимфоидной ткани; усиливает процессы эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза; активизирует фагоцитоз (в том числе в условиях иммунодефицитных состояний), способствует восстановлению в периферической крови уровня нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов и функциональной активности тканевых макрофагов. Вызывает инициацию системы цитокинов (в том числе эндогенную продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, IFN, эритропоэтина), воспроизведение эффектов ИЛ-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов [2, 7].

Таким образом, Глутоксим® является единственным иммуномодулятором, который восстанавливает структуру клеточных рецепторов, обеспечивает одновременное восстановление функциональности как врожденного, так и адаптивного звена иммунного ответа организма (рисунок).

Проникая в эпителиальный слой, микроорганизмы вирусной или бактериальной природы присоединяются к сигнальным белкам TLR (Toll-like receptors) мембраны эпителиоцита и активируют их. Клетки эпителия начинают продуцировать хемокины, которые привлекают к этому месту клетки врожденного иммунитета – нейтрофильные гранулоциты и макрофаги. Последние обеспечивают необходимый процесс фагоцитоза. Если микроорганизмов много, они активируют TLR на клетках врожденного иммунитета. С одной стороны, это усиливает фагоцитоз микроорганизмов. С другой – дендритные клетки передают переработанный микробный антиген в комплексе с молекулой MHC2 на T- и В-лимфоциты и продуцируют набор цитокинов. В результате развивается адаптивный иммунный ответ по первому типу (созревают цитотоксические Т-лимфоциты, убивающие микроорганизмы) или по второму типу (созревают плазматические клетки, которые продуцируют антитела, связывающие микроорганизмы) [4].

Комплекс плацентарных регуляторных пептидов относится к группе препаратов «с новыми фармакологическими субстанциями», состоит из нативных аминокислот, низко- и высокомолекулярных пептидов, выделенных путем органического протеолиза из плаценты крупных рогатых животных.

По своим фармакологическим свойствам комплекс плацентарных регуляторных пептидов способен эффективно влиять на пролиферативную и экссудативную фазы воспаления:

- обладает выраженным противовоспалительным и рассасывающим действием;
- снижает интенсивность деструктивных и инфильтративных процессов в очаге воспаления;
- стимулирует функциональную активность гуморального звена иммунитета и некоторых факторов природной резистентности организма;
- повышает стойкость слизистых оболочек к действию повреждающих факторов;
- противодействует развитию деструктивных изменений и спаечного процесса в очаге воспаления;
- ускоряет процессы эпителизации и регенерации;
- обладает мягким иммуномодулирующим действием (повышает уровень лимфоцитов);
- стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови.

Кроме того, существенным преимуществом комплекса плацентарных регуляторных пептидов является отсутствие общетоксического и алергизирующего действия, повреждающих эффектов, возможность одновременного применения его с алопатическими средствами.

Комплекс плацентарных регуляторных пептидов открывает путь к принципиально новому воздействию на процессы саногенеза в организме человека, позволяет предупредить развитие многих патологических состояний, а при необходимости – эффективно влиять на их течение, ускорять восстановительные процессы на уровне клеточно-молекулярной инициации.

Спектр заболеваний, которые возможно лечить с помощью комплекса плацентарных регуляторных пептидов прежде всего включает воспалительные процессы женских половых органов и связанные с ними нарушения овариально-менструального цикла, эндометриоз, бесплодие. Наиболее предпочтительным является применение комплекса пла-



центральных регуляторных пептидов при лечении ХВП внутренних половых органов женщин, так как при таком варианте исключаются побочные эффекты, возникающие при проведении традиционной терапии (перегрузка системы детоксикации, вторичный иммунодефицит, дисбиоз, снижение функциональной активности эндокринных желез, нарушение процессов саморегуляции).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование и лечение 60 женщин с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения, диагноз которым был установлен на основании жалоб (выраженный болевой синдром), анамнеза (перенесенный в прошлом острый бактериальный сальпингоофорит), данных объективного исследования (усиленные бели, тягистость и болезненность при пальпации области придатков матки, отсутствие повышенной температурной реакции, УЗ-признаки спаечного процесса в малом тазу). Основная 1-я группа была разделена на 2 равные подгруппы в зависимости от предложенного варианта терапии: 1а – Глутоксим® и комплекс плацентарных регуляторных пептидов, 1б – комплекс плацентарных регуляторных пептидов. Глутоксим® назначали внутримышечно в суточной дозе 20 мг (2 мл) 10 инъекций ежедневно с последующим введением той же суточной дозы 5 инъекций через день. Комплекс плацентарных регуляторных пептидов вводили внутримышечно 1 инъекция (2 мл) через день курсом 10 инъекций. Первую его дозу вводили в два этапа по 1 мл с интервалом 1 ч (рекомендовано производителем). Побочное действие препаратов отсутствовало.

2-ю группу (сравнения) составили 15 здоровых женщин.

Эффективность терапии оценивали по данным клинического течения хронического воспалительного процесса, динамике показателей иммунного статуса в сравнении с исходными данными до начала терапии.

Всем пациенткам групп наблюдения проводили бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из влагалища, определение содержания цитокинов в плазме крови, общих иммуноглобулинов сывороточных и секреторных во влагалище, местных – в цервикальной слизи и специфических М и G HPV I/II типа, а также оценку неспецифической резистентности по показателям НСТ-теста (восстановления нитросинего тетразолия), фагоцитарного числа (абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов) и фагоцитарного индекса (среднего числа микробов, поглощенных одним фагоцитом). Кроме того, контроль эффективности каждого варианта терапии осуществляли по клиническим показателям выраженности воспалительного процесса: интенсивности боли по вербальной шкале оценки, данным бимануально-го обследования. При статистической обработке данных, результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Средний возраст пациенток 1-й группы составил соответственно  $29,9 \pm 3,7$  и  $27,2 \pm 3,0$  года, второй –  $25,1 \pm 3,1$  года. В прошлом все больные проходили стационарное лечение и санаторно-курортную реабилитацию. По возрастному показателю, анамнестическим данным, характеру обострения воспалительного процесса и основным социально-бытовым условиям жизни, исследуемая группа женщин была однородной. У всех исследуемых женщин 1-й группы было выявлено повышенное содержание IgG вируса простого герпеса (ВПГ) типа I/II и отрицательный показатель IgM.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты бактериологического исследования свидетельствуют о стойких исходных изменениях микробиоценоза у женщин 1-й группы с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения. Это выразилось в резком снижении

уровня колонизации *Lactobacillus fermentus* до  $10^4$  КОЕ против  $10^7$  КОЕ в группе контроля, статистически значимом повышении до  $10^4$  КОЕ колоний условно-патогенной флоры *Staphylococcus epidermidis* (у 28,4% больных), *Peptostreptococcus spp* (у 25,2% больных), *E. coli* (у 19,6% больных), *Klebsiella spp* (у 16,8% больных). У 19,4% женщин этой группы выявлены мицелии *Candida albicans*. При этом уровень колонизации условно-патогенной флоры у женщин 2-й группы не превышал показатели нормы ( $10^3$  КОЕ).

При изучении динамики показателей неспецифической резистентности организма у пациенток групп наблюдения установлено: через 20 суток после начала лечения ХВП Глутоксимом® с комплексом плацентарных регуляторных пептидов происходило увеличение фагоцитарного числа на 78,4% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с исходными данными до лечения ( $6,7 \pm 0,6$ ) и фагоцитарного индекса до уровня  $85,6 \pm 7,21\%$  против  $56,2 \pm 6,01\%$ , ( $p < 0,05$ ). При втором варианте лечения (группа 1б) колебания показателей поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов были нелинейными, их уровень был статистически ниже аналогичных показателей в группах 1а и 2.

Наиболее динамично изменялись значения спонтанного теста с НСТ. У пациенток 1а группы этот показатель через 20 сут был достоверно выше исходного до лечения ( $14,3 \pm 1,01$  против  $6,0 \pm 0,3$ ) и выше нормы ( $10,5 \pm 0,4$ ). Такая же закономерность наблюдалась и в 1б группе женщин, однако темп восстановления уровня неспецифической защиты организма в этой группе был замедленным, колебался от 7,1 до 9,6 ( $8,1 \pm 0,3$ ), был статистически отличным от 1а группы и нормы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии значительных изменений фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов и их способности к перевариванию у женщин с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения. Выбор лечебной программы в виде одновременного назначения Глутоксима® и комплекса плацентарных регуляторных пептидов к 20-у дню наблюдения привело к активации и нормализации показателей неспецифической защиты организма, более выраженному, чем при назначении только комплекса плацентарных регуляторных пептидов.

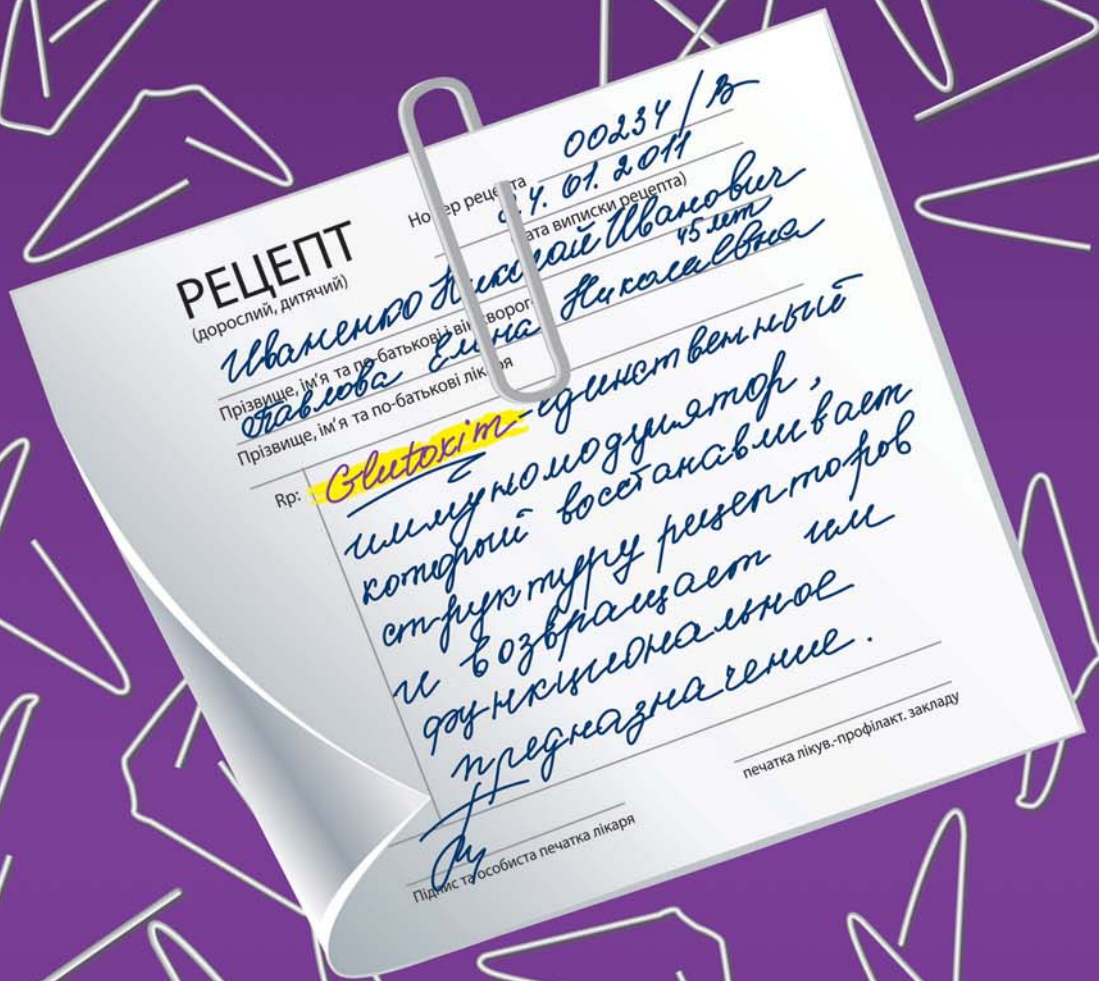
По результатам проведенного исследования иммунного статуса после лечения установлено отсутствие достоверных отличий между уровнем цитокинов у здоровых женщин и пациенток 1а группы. Вместе с тем, определено достоверное отличие уровня цитокинов у женщин 1б группы в сравнении с группой 1а и 2 (таблица).

Проведенный анализ показал, что у пациенток 1б группы, несмотря на проводимую терапию комплексом плацентарных регуляторных пептидов, сохранялась повышенная способность клеток крови к продукции основных провоспалительных цитокинов. Уровень интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$  был достоверно выше на 21,6% по сравнению с 1а группой и с нормой ( $p < 0,05$ ). Динамика изменений показателей ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  в этой группе имела ту же закономерность. Уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 были достоверно ниже, чем в 1а группе и у здоровых ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы у женщин с хроническим воспалительным процессом внутренних половых органов реализуется в виде вторичной иммунной недостаточности, развитие которой возможно своевременно заблокировать путем назначения патогенетически оправданной терапии Глутоксимом® в сочетании с комплексом плацентарных регуляторных пептидов.

При изучении состояния гуморального иммунитета по показателям содержания общих сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, уровень которых непосредственно связан с воздействием на организм антигенно-микробного

Искаженная форма – сломанная функция...



Регистрационное удостоверение UA/5228/01/01, UA/5228/01/02 от 03.01.12 № 2  
Информация для специалистов здравоохранения



Естественный регулятор иммунологического гомеостаза  
**ГЛУТОКСИМ**  
Восстановление природной самозащиты

**Эффективное лечение хронических воспалительных заболеваний половой сферы**



БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ  ЛИНИЯ 0 800 500 1320

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

Эксклюзивное сопровождение лекарственных брендов

Цитокиновый профиль крови женщин репродуктивного возраста в группах сравнения (до и во время лечения ХВП внутренних половых органов и у здоровых)

| Показатели   | Группа 1, n=60 (до лечения) | Группа 1а, n=30 (лечение Глутоксим® + комплекс плацентарных регуляторных пептидов) | Группа 1б, n=30 (лечение комплекс плацентарных регуляторных пептидов) | Группа 2, n=15 (здоровые) |
|--------------|-----------------------------|--|---|---------------------------|
| ИЛ-1β, пг/мл | 457,21±8,01*                | 320,02±7,61  | 389,15±6,17*  | 324,32±10,12              |
| ФНО-α, пг/мл | 354,18±7,64*                | 231,16±8,24  | 292,22±8,32*  | 237,13±8,25               |
| ИЛ-6, пг/мл  | 303,25±8,25*                | 212,21±9,45  | 271,34±10,41*   | 202,17±11,21              |
| ИЛ-4, пг/мл  | 100,12±5,64*                | 158,1±7,06   | 131,18±3,14*  | 168,12±6,03               |
| ИЛ-10, пг/мл | 52,22±3,51*                 | 86,24±4,22   | 73,17±3,07*   | 84,54±3,81                |

\* Статистическая значимость показателей в сравнении с 1-й и 2-й группой; p<0,05.

вирусно-бактериального факторов установлено, что в случае хронического течения воспалительного процесса эти показатели в группах сравнения достоверно не отличались между собой. Это свидетельствует о том, что влияние микробного фактора в данном исследовании является не определяющим, и подтверждает вывод о роли промоутера рецидива ХВП внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста ВПГ I-II типов.

Более существенно изменялись показатели местного иммунитета. При исследовании концентрации секреторного IgA и IgA цервикальной слизи у обследованных женщин было выявлено достоверное повышение этих показателей в 1а группе по сравнению с исходными данными до лечения на 33,2% и 29,8% соответственно типу IgA (p<0,05). Менее выражено, но также достоверно изменялись учетные показатели в группе 1б. Это свидетельствует о выраженной способности комплекса плацентарных регуляторных пептидов в случае ХВП повышать функциональную активность защитного барьера слизистых оболочек генитального тракта женщин.

На фоне проводимой терапии у исследуемых женщин наблюдали быстрый регресс болевого синдрома, который в обеих группах в течение первых 7 сут соответствовал уровню 0,6±0,2 – 0,8±0,3 шкалы вербальной оценки боли и начиная с 8-х суток не имел клинического проявления.

Таким образом, лечение ХВП внутренних половых органов женщин репродуктивного возраста Глутоксимом® и комплексом плацентарных регуляторных пептидов приводит к более быстрому восстановлению функции иммунной системы, в том числе на местном уровне, нормализации цитокинового профиля, купированию симптомов воспалительной реакции, нормализации показателей качества жизни пациенток. Использование данного варианта терапии привело к улучшению состояния и стойкому клиническому выздоровлению 96,8% исследуемых женщин.

**ВЫВОДЫ**

1. У женщин репродуктивного возраста при обострении хронического воспалительного процесса внутренних половых органов наблюдается снижение неспецифической защиты организма, нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы, повышение продукции провоспалительных и уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов, стойкое нарушение биоциноза влагалища.

2. Сочетание лечебного воздействия Глутоксима® и комплекса плацентарных регуляторных пептидов у женщин исследуемой группы приводит к быстрому восстанов-

лению показателей фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, нормализации функции иммунной системы, гармонизации цитокинового профиля, восстановлению качества жизни.

3. Разработанная патогенетически оправданная стратегия лечения хронического воспалительного процесса внутренних половых органов женщин репродуктивного возраста, основанная на коммуникации фармакологического действия Глутоксима® и комплекса плацентарных регуляторных пептидов показала их выраженную клиническую эффективность и отсутствие побочных эффектов. Данная стратегия лечения является новой и перспективной.

4. Учитывая способность Глутоксима® к естественному восстановлению функциональности иммунного ответа организма, обосновано его применение в виде базисной терапии при всех клинических формах ХВП внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста.

**Клініко-імунологічний статус жінок репродуктивного віку хворих на хронічний запальний процес внутрішніх статевих органів. Обґрунтування імунотерапії препаратом Глутоксим® у поєднанні з комплексом плацентарних регуляторних пептидів Ю.В. Олійник, О.А. Олійник**

На підставі проведеного аналізу клінічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень доведено висока ефективність комбінованої терапії хронічного запального процесу внутрішніх статевих органів жінок репродуктивного віку препаратом Глутоксим® та комплексом плацентарних регуляторних пептидів.

**Ключові слова:** внутрішні статеві органи жінок, хронічний запальний процес, імунотерапія, Глутоксим®, комплекс плацентарних регуляторних пептидів.

**Clinical and immunological status of women in the case of chronic inflammatory diseases of the organs of the reproductive system.**

**Ground of the immunological therapy by Glutoxim® and complex of placental regulatory peptides Y. Oliynyk, O. Oliynyk**

Based on the results of clinical, microbiological and immunological researches in the case of chronic inflammatory diseases of the organs of the reproductive system of women, high efficiency therapy by the combined of Glutoxim® and complex of placental regulatory peptides is well-proven.

**Key words:** the organs of the reproductive system of women, chronic inflammatory diseases, Glutoxim®, the complex of placental regulatory peptides, immunological therapy.



Сведения об авторах

**Олейник Юрий Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Олейник Елена Анатольевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма, 3-е издание дополненное. – Ростов-на-Дону, 1990. – 224 с.
2. Бабурина Е.В. Нарушения иммунологического статуса и их коррекция глутоксимом у больных с острым и обострениями хронического сальпингоофоритов. Автореф. ... канд. мед. наук. – Курск: 2008. – 23 с.
3. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть // Журнал практичного лікаря. – 2000. – № 5. – С. 2–4.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Новый этап развития иммунологии // Природа. – № 4. – 2006. – С. 4–12
5. Липатов В.А. К вопросу профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости. / Материалы Третьей международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке», 29–31 марта 2002 г., г. Москва. – С. 256–257.
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии : практическое руководство. – М.: Литтерра, 2009. – 256 с.
7. Путинцев А.Ю., Корсунская И.М., Антонов В.Г. и др. Опыт применения Глутоксима в лечении хламидиоза // Врачебное сословие № 7. – 2005. – С. 28–30
8. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. Br J Ob Gyn. 2000; 107:855–862.
9. The Normal Flora of Humans (Ken Todar's Microbial World 2006).

Статья поступила в редакцию 13.09.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЕТИ СЛУШАЮТ МИР ИЗ УТРОБЫ МАТЕРИ

В последние месяцы внутриутробного развития дети слышат и запоминают звуки, которые доносятся к ним из внешнего мира.

В 1988 году учёные заметили, что новорождённые узнают музыку из "мыльных опер", которые смотрели их матери. Потом оказалось, что малышам знакомы ещё и звуки языка, на котором говорят родители, а вот другие языки их не "касаются": так, американские младенцы не реагировали на шведские гласные, а шведские дети не воспринимали английский. Так впервые родилась идея, что дети могут слышать - и запоминать - звуки, находясь ещё в утробе матери.

Однако до поры эта гипотеза опиралась на наблюдения за уже родившимися детьми, и особенности их поведения не были достаточным доказательством "внутриутробного слуха". Окончательно доказать, что ребёнок во время внутриутробного развития слышит и запоминает звуки извне, удалось исследователям из Хельсинкского университета (Финляндия).

Эйно Партанен и его коллеги давали женщинам на последних месяцах беременности послушать запись, в которой некое искусственное слово (например, "татата") чередовалось с музыкой. Звуки в слове менялись по высоте, одни гласные менялись на другие и т. д. Запись эту прокручивали неоднократно, и к моменту рождения ребёнок слышал искусственное слово более 25 000 раз.

После рождения исследователи снимали ЭЭГ мозга новорождённых, ставя им ту же самую запись, и оказалось, что у тех младенцев, матери которых слушали запись, мозг реагировал на "татата" и его видоизменения. В электрических ритмах мозга можно было обнаружить следы того, что мозг узнавал и варианты гласных, и изменения в высоте звуков, причём чем чаще мать слушала запись, тем чётче мозг ребёнка реагировал на неё после рождения.

То есть дети во время внутриутробного развития действительно слышат то, что происходит

снаружи, - во всяком случае во время последнего триместра беременности.

Тут, конечно, нельзя не вспомнить обо всех этих бесчисленных аудиозаписях с "релаксирующим эффектом", которые рекомендуют слушать во время беременности. С одной стороны, эти звуки могут успокаивать саму мать, а состояние её психики на ребёнка уж точно влияет. Но вот в непосредственной пользе разнообразных звуков для созревающего плода исследователи уже не так уверены.

Учёным удалось показать лишь то, что дети слышат звуки, но как они на них влияют, нам пока неизвестно. Если человеку нравится релаксирующая запись, это ещё не значит, что она нравится также малышам в утробе и что они не воспринимают музыку и разговоры вокруг как неприятный шум.

*Результаты исследования опубликованы в журнале PNAS. Подготовлено по материалам ScienceNOW medexpert.org.ua*

# Комп'ютерна томографія, ультразвукове сканування та біоімпедансометрія як методи дослідження абдомінальної жирової тканини у жінок з метаболічним синдромом

Н.Ю. Вороненко<sup>1</sup>, І.М. Дикан<sup>2</sup>, О.І. Мухомор<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут променевої діагностики і ядерної медицини НАМН України», м. Київ

<sup>3</sup> Центр ультразвукової діагностики та інтервенційної сонографії Клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ

Стаття присвячена вивченню топографо-анатомічних особливостей абдомінальної жирової тканини у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом (МС). Установлено, що точність вимірювання підшкірного абдомінального жиру (ПАЖ) методами ультразвукового дослідження (УЗД) і комп'ютерної томографії (КТ) нижча у групі жінок з більш високим індексом маси тіла (ІМТ). Вимірювання інтраабдомінального жиру (ІАЖ) методами УЗД і КТ майже не має відмінностей у точності залежно від показника ІМТ у жінок з МС. Результати визначення відсотку вісцеральної жирової тканини методом біоелектричного імпедансу мають більш сильний кореляційний взаємозв'язок з результатами вимірювання ІАЖ за допомогою КТ-сканування, ніж метод ультразвукового сканування. Установлено порогову величину площі ІАЖ у жінок репродуктивного віку з МС, що підвищує ризик розвитку гормонозалежних гіперпроліферативних процесів майже в два рази.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, жирова тканина, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, біоімпедансометрія.

Підвищене накопичення жиру навколо живота, або абдомінальне ожиріння, чинить вагомий вплив на розвиток метаболічних порушень в організмі, призводячи до ендокринного жіночого безпліддя та ускладнень вагітності [1, 9, 11, 13, 22, 24]. Жирова тканина абдомінальної зони відіграє важливу роль у генезі та прогресуванні інсулінорезистентності та у пов'язаних з нею метаболічних розладах, нейрогормональних порушеннях, підвищенні активності симпатичної нервової системи. Вимірювання окружності талії (ОТ) використовують для виявлення осіб з абдомінальним ожирінням [14, 29], проте даний показник не може диференціювати накопичення інтраабдомінального жиру (ІАЖ) та підшкірного абдомінального жиру (ПАЖ) [11, 14, 28]. Надійне і точне вимірювання ІАЖ та ПАЖ важливо не тільки як інструмент для прогнозування ризику розвитку серцево-судинних і метаболічних захворювань, але важливо також для оцінювання впливу цих жирових відсіків на жіночу репродуктивну функцію.

Накопичення ІАЖ пов'язано з резистентністю до інсуліну у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і метаболічним синдромом (МС) [1, 20], сприяючи ановуляції внаслідок гіперінсулінемії [25]. Жінки з ановуляторними циклами при СПКЯ, у яких відновились овуляції в результаті програми модифікації способу життя, втрачають більше ІАЖ, ніж ПАЖ, у порівнянні з

жінками, у яких не відновились овуляторні цикли [16]. Збільшення кількості ІАЖ на ранніх термінах вагітності пов'язано з резистентністю до інсуліну і підвищенням діастолічного артеріального тиску [8], що може бути предиктором порушення толерантності до глюкози на пізніх термінах вагітності [21]. Ураховуючи наявність всевітньої епідемії ожиріння і його наслідків на жіночу фертильність [1, 19, 22], не викликає сумнівів необхідність подальших досліджень з вивчення впливу змін кількості ІАЖ і ПАЖ на жіночу репродуктивну систему.

Ультразвукове сканування абдомінальної зони може бути хорошим інструментом для вимірювання ІАЖ і ПАЖ [6, 10, 26] у зв'язку з відсутністю протипоказань, низькою вартістю та його загальнодоступністю у жіночих консультаціях. Застосування комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволило вивчити топографію жирової тканини в абдомінальній області і розділити її на вісцеральну (інтраабдомінальну) і підшкірну [7, 12]. Вдалося підтвердити зв'язок між вісцеральною жировою тканиною, інсулінорезистентністю та порушеннями метаболізму [2, 21]. Результати досліджень свідчать, що значне збільшення маси тіла (за даними КТ відповідає площі ІАЖ на рівні L4–L5 хребців 130 см<sup>2</sup>), як правило, поєднується з метаболічними порушеннями [17]. Однак висока вартість і значні променеві ризики з боку репродуктивної системи обмежують широке використання КТ у клінічній практиці. Пацієнтки, які брали участь у нашому дослідженні, мали прояви клінічної і/або біохімічної гіперандрогенії, що обґрунтовувало доцільність призначення їм КТ-сканування органів черевної порожнини не з метою вивчення стану абдомінальної жирової тканини, а для виключення об'ємної патології надниркових залоз, включаючи онкопатологію в групі жінок пізнього репродуктивного віку.

Наразі все більшої популярності набуває неінвазивний інформативний скринінговий метод – імпедансометрія [4, 5]. У наукових дослідженнях виявлено [5], що імпеданс тканин залежить від обсягу екстрацелюлярної рідини в організмі, а величина сектора позаклітинної рідини взаємопов'язана з жировою масою тіла. Деякими авторами було виявлено кореляційний зв'язок між імпедансом тканин і обсягом екстрацелюлярної рідини у осіб з ожирінням: при збільшенні товщини підшкірної жирової клітковини показники імпедансу тканин підвищуються [4]. Автори висловлюють припущення про можливість використання імпедансометрії як неінвазивного методу оцінювання складу організму, його гомеостазу, у тому числі при змінах у метаболічних показниках організму.

Неінвазивний біоелектричний імпеданс-аналіз може слугувати одним із методів визначення відсоткового вмісту як жирової, так і м'язової систем тіла.

Установлена чітка кореляція між ступенем розвитку вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) і величиною ОТ: ІАЖ, що має площу 130 см<sup>2</sup> у жінок віком до 40 років, відповідає ОТ 100 см, у віці 40–60 років – 90 см [9]. ВЖТ, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, більш іннервована, має більш широкую мережу капілярів і безпосередньо сполучається з портальною системою. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність β-адренорецепторів (особливо β<sub>3</sub>-типу), кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно низьку – α<sub>2</sub>-адренорецепторів та рецепторів до інсуліну [13, 14]. Ці особливості визначають високу чутливість ВЖТ до ліполітичної дії катехоламінів і низьку – до антиліполітичної дії інсуліну (особливо в постпрандiальний період), забезпечуючи добру сприйнятливості гормональних змін, часто супроводжує абдомінальне ожиріння [15].

Кілька досліджень в різних популяціях підтвердили, що УЗД є надійним інструментом для вимірювання ІАЖ і ПАЖ в порівнянні з золотим стандартом – абдомінальною КТ або МРТ [7, 12, 26, 27]. Однак ці дослідження в основному проводили у групах населення літнього віку, а не у жінок репродуктивного віку. Склад тіла і розподіл абдомінальної жирової тканини змінюються з віком і потенційно впливають на надійність ультразвукової виміральної техніки, тому доречним є проведення порівняння дослідження якості КТ, біоімпедансометрії і УЗД для характеристики ІАЖ.

**Мета дослідження:** вивчення топографо-анатомічних особливостей абдомінальної жирової тканини у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом.

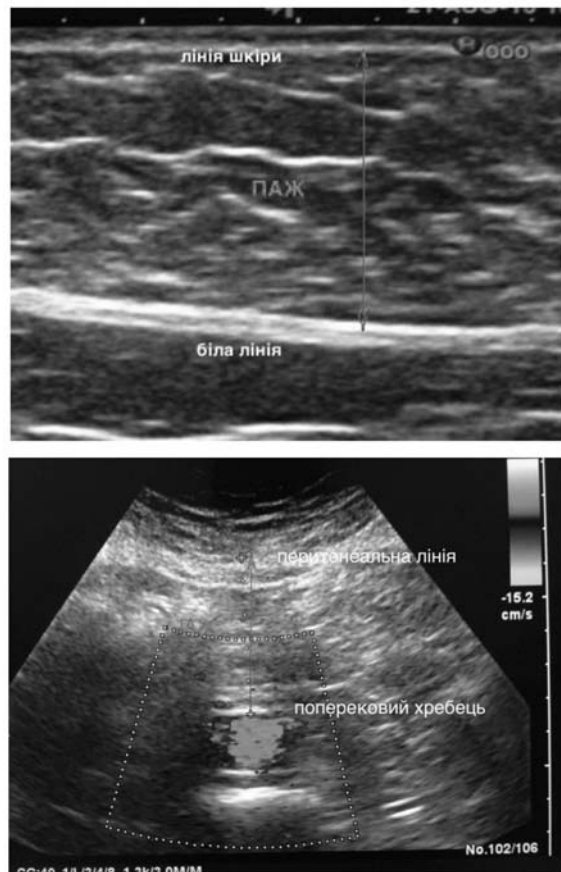
### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика, відділу ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», ДУ «Інститут променевої діагностики і ядерної медицини НАМН України» і Центру ультразвукової діагностики та інтервенційної сонографії Клінічної лікарні «Феофанія».

Нами було проведено дослідження топографо-анатомічних характеристик абдомінальної жирової тканини у 35 жінок репродуктивного віку з МС. Діагноз МС встановлювали згідно з критеріями IDF, 2005 р. [2, 23], а саме, наявність ожиріння та двох з наступних критеріїв: артеріальної гіпертензії, порушення вуглеводного обміну і дисліпідемії.

У ході загального обстеження визначали антропометричні дані – зріст, масу тіла та обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення маси тіла в кілограмах і довжини тіла в метрах, зведеної в квадрат [19,28]. Згідно з класифікацією ВООЗ показники ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> характеризують нормальну масу тіла, від 25 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> свідчать про надмірну масу тіла, а до ожиріння відносять показники ІМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> [2, 13, 29].

Клінічна антропометрія є найбільш доступним методом діагностики МС в практичній діяльності лікаря [2, 19]. Установлено, що у жінок збільшення показника ОТ більше 88 см свідчить про такий обсяг ВЖТ, при якому, як правило, розвиваються метаболічні порушення і значно зростає ризик розвитку цукрового діабету II типу [29]. Однак, з огляду на те, що дане дослідження має на меті поглиблене вивчення анатомо-функціональних особливостей жирової тканини, ми не могли обмежитися тільки антропометричною методикою внаслідок високої похибки її результатів.



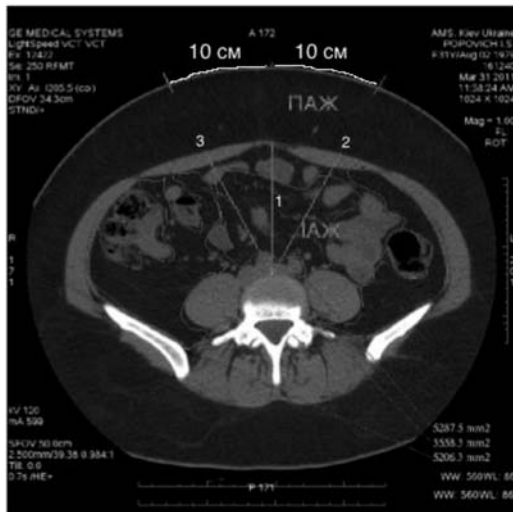
Мал. 1. Приклад вимірювання ІАЖ і ПАЖ за допомогою УЗД (в см)

Для вимірювання лінійних розмірів ІАЖ і ПАЖ застосовували метод УЗД, який проводили на ультразвуковому сканері HI VISION 900 (Hitachi, Japan) із використанням лінійного трансдюсера з частотою 5–10 МГц. УЗД ми виконували із застосуванням методики соноеластографії. Усі вимірювання проводили на рівні ОТ [26]. Для уникнення спотворення результатів усі вимірювання були проведені наприкінці спокійного видиху. Визначення розміру ІАЖ проводили по середній лінії, а також по середній лінії справа і зліва (10 см праворуч та ліворуч від середньої лінії відповідно) у поздовжній площині. ІАЖ вимірювали як відстань (в см) від передньої границі поперекового хребця до перитонеальної межі передньої черевної стінки. Лінійний розмір ПАЖ вимірювали по середній лінії, в поперечній площині на рівні ОТ, як відстань (в см) від лінії шкіри до білої лінії. Знімання проводили при легкому контакті зі шкірою для уникнення стиснення підшкірної жирової тканини. На мал. 1 представлена ілюстрація вимірювань ІАЖ та ПАЖ за допомогою УЗД.

Отримані нами результати представлені в сантиметрах (до 0,1 см) як ПАЖ по серединній лінії, ІАЖ по серединній лінії, ІАЖ по серединній лінії справа та середнє значення ІАЖ (середнє арифметичне між лінійними розмірами за серединною лінією, праворуч і ліворуч). Вимірювання лівого розміру ІАЖ часто ускладнювались через відображення газу в нижній ободовій кишці. Тому ми оцінювали ультразвукові розміри ІАЖ з і без вимірювання лівої поздовжньої площини окремо [10].

Ми також використовували метод біоімпедансного аналізу для визначення вмісту жирової тканини. Метод був запатентований в 1997 році американським дослідни-





Примітка: Лінії 1,2,3 показують локалізацію вимірювання лінійних розмірів ІАЖ по серединній лінії, зліва і справа відповідно

**Мал. 2. Приклад вимірювання лінійних розмірів ІАЖ і ПАЖ за допомогою КТ-сканування**

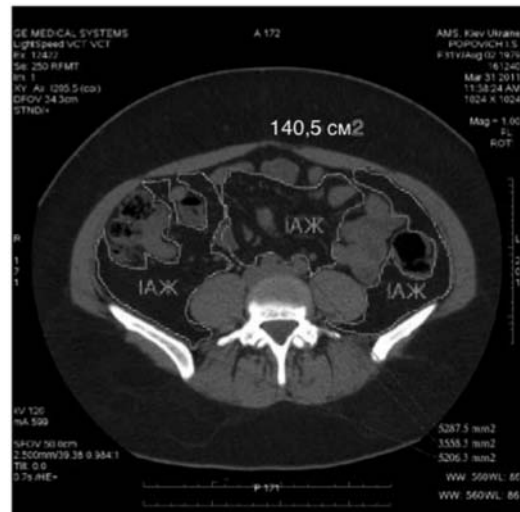
ком Donald Kottler і належить до точних методик, що за допомогою слабого безпечного електричного імпульсу дозволяє проводити аналіз структури тіла [4]. Електричний імпульс легко проходить через рідинну складову м'язової тканини, але з утрудненням – через жирову тканину, адже жирова тканина не проводить електричний струм. Опір, що створює жирова тканина проходженню сигналу, називають біоелектричним імпедансом. Чим більше опір, тим більше вміст жирової тканини [5]. Згідно з класифікацією, що базується на визначенні вмісту жирової тканини, нормальні показники складають 12–22% для чоловіків та 17–25% – для жінок [WHO]. Показники вище 25% для жінок відносять до надмірної маси жирової тканини [2].

Вимірювання проводили за допомогою вагів Tanita-TBF-543. У цій системі два електроди вмонтовані в платформу точних електронних вагів, де від ступні до ступні через тіло проходить безпечний для людини струм 50 кГц. Вимірювання проводили стоячи, босоніж, при цьому фіксували параметри росту і віку. Точність вимірювання вмісту жиру становить 0,1%. [4].

Площу ВЖТ визначали також за допомогою КТ, що відкрило нам широкі можливості у вивченні абдомінальної жирової тканини та діагностики стану органів черевної порожнини при МС. Відомо, що найбільш точно вивчити топографію, виміряти кількість, диференціювати жирову тканину від оточуючих тканин, а також розділити її на ІАЖ і ПАЖ можна за допомогою КТ [12].

КТ виконували на мультизрізовому комп'ютерному томографі GE LightSpeed VCT 64 CT (GE Healthcare, UK). Для дослідження ми застосовували один КТ-зріз на рівні пупка (що відповідає поперековим хребцям L4–L5) з подальшим обчисленням площі ПАЖ та ІАЖ (см<sup>2</sup>) [16].

Для порівняння ефективності методів УЗД і КТ, лінійний розмір ІАЖ вимірювали на найбільш краніальному субзрізі КТ як відстань в см від передньої межі поперекового хребця до перитонеальної межі передньої черевної стінки по серединній лінії і 10 см вліво і праворуч від серединної лінії відповідно. Дані представлені в сантиметрах (до 0,1 см) як ПАЖ по серединній лінії, ІАЖ по серединній лінії, ІАЖ по серединній лінії справа та середнє значення ІАЖ (середнє арифметичне між лінійними



Примітка: Показано локалізацію вимірювання площі ІАЖ

**Мал. 3. Приклад вимірювання площі ІАЖ за допомогою КТ-сканування**

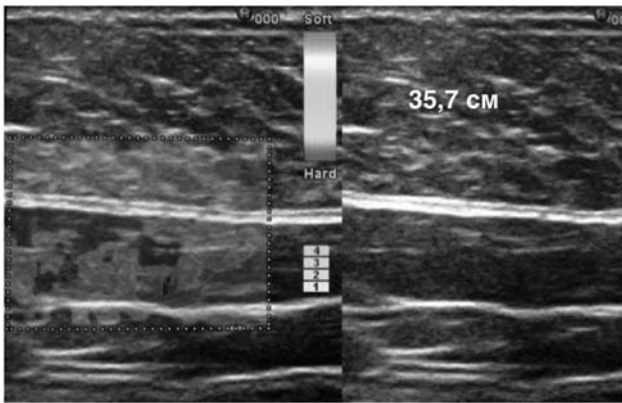
розмірами за серединною лінією, праворуч і ліворуч). Лінійне вимірювання розміру ПАЖ за допомогою КТ було неможливе через спотворення ПАЖ пупком по серединній лінії КТ. На мал. 2, 3 проілюстровано зазначені вимірювання. Хоча вимірювання лінійних розмірів ІАЖ за допомогою КТ-сканування поступається визначенню площі, визначення відстані було необхідно для порівняння методів УЗД і КТ в одних одиницях вимірювання для обох методів.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням ліцензійних статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 і Stata 12 із застосуванням методів варіаційної статистики. Аналіз порівняльності розподілів якісних ознак в групах проводили з використанням критерію χ-квадрат. Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередньому оцінюванні нормальності розподілу даних за критерієм Шапіро–Уїлкі. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t-критерій Стьюдента. При відхиленні вихідних характеристик від параметрів нормального розподілу використовували непараметричні критерії Манна–Уїтні для парного порівняння та Краскелла–Уолліса при одночасному порівнянні більше двох груп. Статистичну значущість відмінностей оцінювали на рівні не нижче 95% (ризик помилки p<0,05). Оцінювання характеру зв'язку між показниками проводили за допомогою рангових коефіцієнтів кореляції Кенделла. Для прогностичного оцінювання ризику розвитку клінічної патології та визначення порогових рівнів показників застосовували ROC-аналіз з оцінюванням чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Антропометричні характеристики 35 пацієнток з МС і гіпертрофією жирової тканини (середній ІМТ 36,2±3,7 кг/м<sup>2</sup>) представлені в табл. 1. Ми встановили, що у жінок з МС за даними УЗД (мал. 4, 5) товщина ПАЖ становить 5,4±1,5 см, товщина ІАЖ за серединною лінією – 7,5±1,5 см, товщина ІАЖ за серединною лінією справа – 8,0±1,9 см, а середнє значення товщини ІАЖ – 7,8±1,7 см.

Згідно з сучасними правилами біоетики, ми не виконували КТ-досліджень у здорових пацієнток, а для



Мал. 4. Приклад визначення лінійного розміру ПАЖ за допомогою УЗД у пацієнтки репродуктивного віку з МС (товщина ПАЖ – 35,7 см). Соноеластографія жиру передньої черевної стінки і чепця



Мал. 5. Приклад визначення лінійного розміру ІАЖ за допомогою УЗД у пацієнтки репродуктивного віку з МС (товщина ІАЖ – 12,5 мм)

порівняння застосовували дані клінічної бази Державної установи «Інститут променевої діагностики і ядерної медицини НАМН України». Для дослідження відбирали дані пацієнток репродуктивного віку з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, яким проводили дослідження органів черевної порожнини за різними показаннями. Визначення площі і лінійних розмірів ІАЖ та ПАЖ обчислювали на КТ-зрізах на рівні L4–L5 (мал. 6).

У ході дослідження ми встановили (мал. 7), що за даними КТ у жінок з ожирінням площа ІАЖ становить 147,9±32,1 см<sup>2</sup>, товщина ІАЖ за середньою лінією – 8,1±1,7 см, товщина ІАЖ за середньою лінією справа – 8,8±2,0 см, а середнє значення товщини ІАЖ – 8,5±1,8 см.

При виконанні біоелектричного імпедансного зважування за допомогою вагів Tanita-TBF-543 ми визначили, що у жінок з МС вісцеральна жирова тканина становить 31,1±2,2% маси тіла. Ми вибрали середнє значення ІМТ (36,2 кг/м<sup>2</sup>) для розподілу двох груп за ІМТ для виконання подальшого субаналізу. Кореляція вимірювань ІАЖ між УЗД і КТ на початку дослідження були співставні у пацієнток з ІМТ ≥36,2 кг/м<sup>2</sup> (r=0,734, p<0,05) порівняно з жінками з ІМТ <36,5 кг/м<sup>2</sup> (r=0,742, p<0,05). Кореляція

вимірювань ПАЖ між УЗД і КТ виявилась менш точною (r=0,237) у жінок з ІМТ ≥36,5 кг/м<sup>2</sup> в порівнянні з пацієнтками з ІМТ <36,5 кг/м<sup>2</sup> (r=0,594).

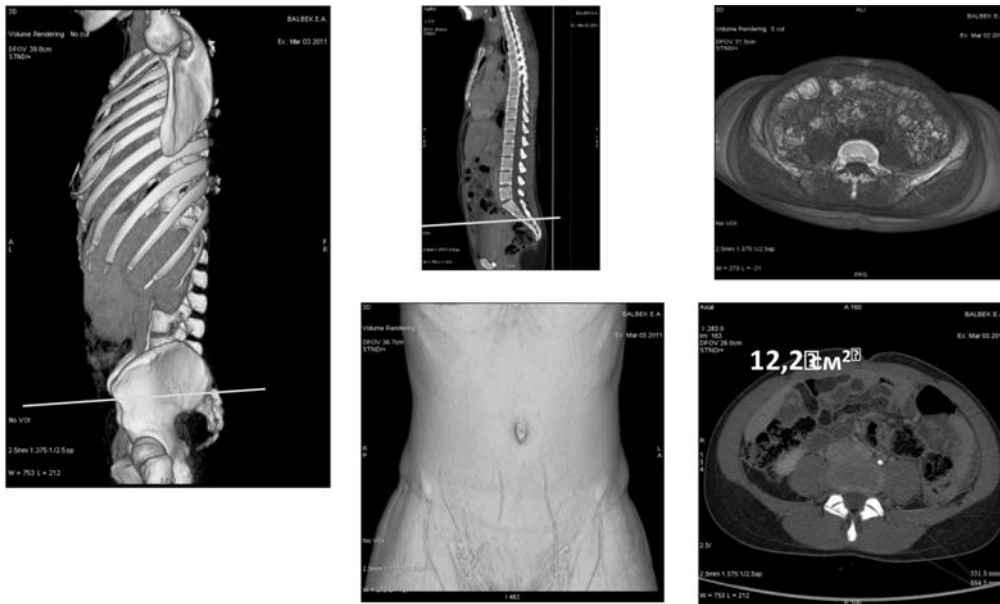
У ході дослідження було встановлено (див. табл. 1), що у жінок з ІМТ <36,5 кг/м<sup>2</sup> показники основних антропометричних характеристик виявились статистично значущо нижчими, ніж у пацієнток з ІМТ ≥36,2 кг/м<sup>2</sup>. А саме, величина ОТ (98,4±3,5 см проти 115,6±8,9 см, p<0,001), товщина ПАЖ за даними УЗД (4,3±0,8 см проти 6,8±0,9 см, p<0,001), товщина ІАЖ на рівні середньої лінії за даними УЗД (6,5±1,0 см проти 8,9±0,9 см, p<0,001), товщина ІАЖ на рівні середньої лінії справа за даними УЗД (6,8±1,0 см проти 9,6±1,5 см, p<0,001), а також середнє значення величини ІАЖ за даними УЗД (6,7±1,1 см проти 9,3±1,2 см, p<0,001) виявились суттєво більш низькими в групі жінок з МС та ІМТ <36,5 кг/м<sup>2</sup>.

Результати вимірювання ВЖТ (див. табл. 1) у жінок з МС та ІМТ вище і нижче 36,2 кг/м<sup>2</sup> показали, що величини досліджуваних параметрів ІАЖ суттєво більш високі за умов збільшення маси тіла більше 36,2 кг/м<sup>2</sup>. Так, згідно з даними КТ-сканування, площа ІАЖ за результатами КТ сканування у жінок з ІМТ ≥36,2 кг/м<sup>2</sup> визначи-

Таблиця 1

Антропометричні дані у жінок з МС, М±S

| Показники                           | Загалом    | ІМТ < 36,2 кг/м <sup>2</sup> | ІМТ ≥36,2 кг/м <sup>2</sup> | p      |
|-------------------------------------|------------|------------------------------|-----------------------------|--------|
| ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )            | 36,2±3,7   | 33,6±1,0                     | 39,7±2,9                    | <0,001 |
| ОТ (см)                             | 105,8±10,7 | 98,4±3,5                     | 115,6±8,9                   | <0,001 |
| УЗД                                 |            |                              |                             |        |
| ПАЖ (см)                            | 5,4±1,5    | 4,3±0,8                      | 6,8±0,9                     | <0,001 |
| ІАЖ (см) середина лінія             | 7,5±1,5    | 6,5±1,0                      | 8,9±0,9                     | <0,001 |
| ІАЖ (см) середина лінія справа      | 8,0±1,9    | 6,8±1,0                      | 9,6±1,5                     | <0,001 |
| ІАЖ (см) середнє значення           | 7,8±1,7    | 6,7±1,1                      | 9,3±1,2                     | <0,001 |
| КТ                                  |            |                              |                             |        |
| ІАЖ КТсканування (см <sup>2</sup> ) | 147,9±32,1 | 129,5±17,4                   | 170,6±24,3                  | <0,001 |
| ІАЖ (см) середина лінія             | 8,1±1,7    | 7,0±1,1                      | 9,7±1,0                     | <0,001 |
| ІАЖ (см) середина лінія справа      | 8,8±2,0    | 7,5±1,4                      | 10,6±0,9                    | <0,001 |
| ІАЖ (см) середнє значення           | 8,5±1,8    | 7,3±1,2                      | 10,2±0,9                    | <0,001 |
| Біоімпедансометрія                  |            |                              |                             |        |
| ВЖТ (%)                             | 31,1±2,2   | 29,5±1,2                     | 33,1±1,4                    | <0,001 |



Мал. 6. Приклад визначення площі ІАЖ за допомогою КТ-сканування у пацієнтки з низькою масою тіла репродуктивного віку без МС (площа ІАЖ – 12,2 см<sup>2</sup>)

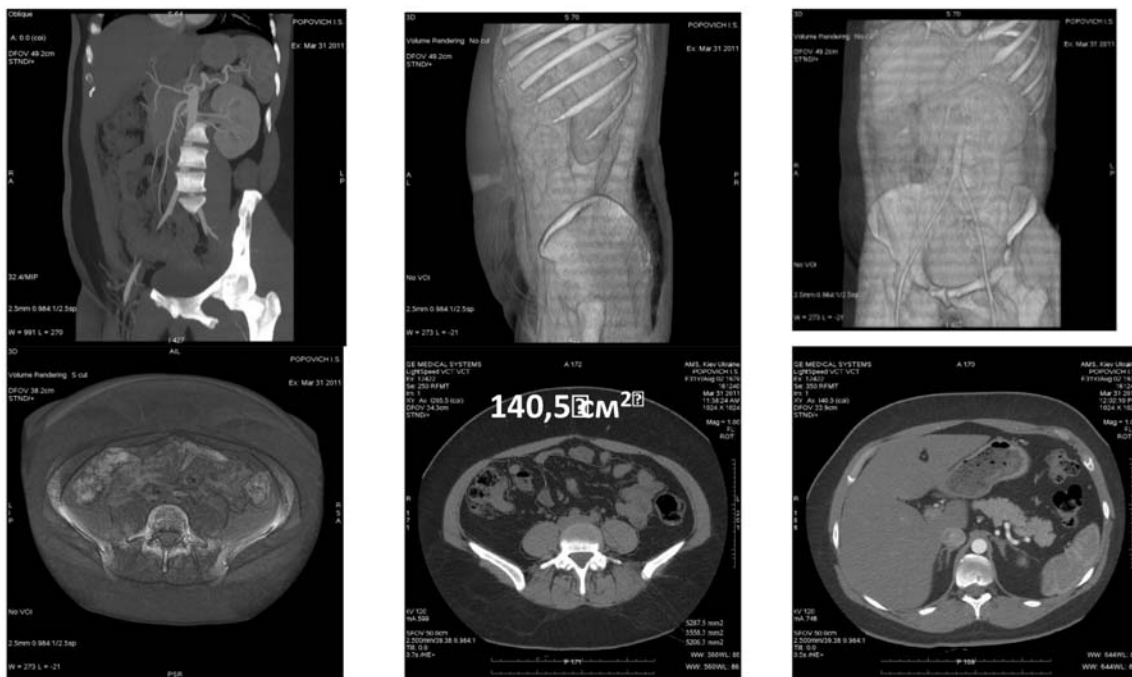
лась  $129,5 \pm 17,4 \text{ см}^2$ , а у пацієнок з  $\text{ІМТ} \geq 36,2 \text{ кг/м}^2$  –  $170,6 \pm 24,3 \text{ см}^2$  ( $p < 0,001$ ). Згідно з результатами КТ, товщина ІАЖ на рівні середньої лінії була суттєво більшою у жінок з  $\text{ІМТ} \geq 36,2 \text{ кг/м}^2$  ( $7,0 \pm 1,1 \text{ см}$  проти  $9,7 \pm 1,0 \text{ см}$ ,  $p < 0,001$ ), товщина ІАЖ на рівні середньої лінії справа за даними КТ також виявилась статистично значущо більшою за умов  $\text{ІМТ} \geq 36,2 \text{ кг/м}^2$  ( $7,5 \pm 1,4 \text{ см}$  проти  $10,6 \pm 0,9 \text{ см}$ ,  $p < 0,001$ ), а також середнє значення величини ІАЖ за даними КТ ( $7,3 \pm 1,2 \text{ см}$  проти  $10,2 \pm 0,9 \text{ см}$ ,  $p < 0,001$ ) виявилось суттєво більш низькими в групі жінок з МС та  $\text{ІМТ} < 36,5 \text{ кг/м}^2$ .

Результати визначення відсотка ВЖТ за даними біоелектричного імпедансного аналізу (див. табл. 1) показали,

що в групі пацієнок з МС та  $\text{ІМТ} < 36,5 \text{ кг/м}^2$  значення показника ВЖТ виявилось суттєво меншим, ніж у жінок з МС та  $\text{ІМТ} \geq 36,2 \text{ кг/м}^2$  ( $29,5 \pm 1,2\%$  у порівнянні з  $33,1 \pm 1,4\%$  відповідно,  $p < 0,001$ ). Іншими словами, ми встановили, що у жінок з ожирінням на тлі МС величина такого антропометричного показника, як ІМТ, суттєво впливає на всі параметри центрального ожиріння: розміри ОТ, ПАЖ, ІАЖ та відсоток ВЖТ.

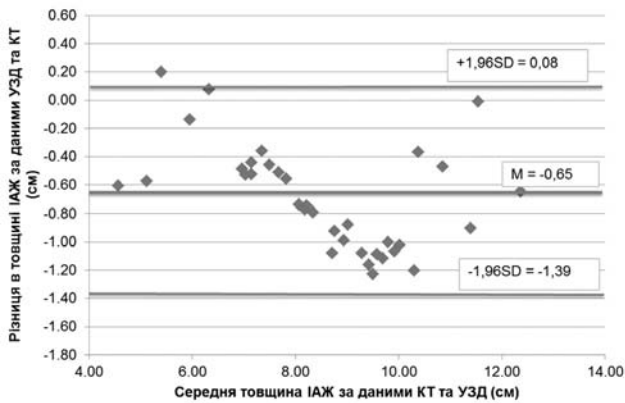
Порівняння вимірювання ІАЖ за допомогою УЗД і КТ на початку дослідження показали різницю у  $0,65 \text{ см}$  НАС-1,1 (95% довірчий інтервал: -1,39 до 0,08) (мал. 8).

Дані табл. 2 свідчать, що вимірювання лінійного розміру ПАЖ за даними УЗД добре корелювало з



Мал. 7. Приклад визначення площі ІАЖ за допомогою КТ-сканування у пацієнтки репродуктивного віку з ожирінням та МС (площа ІАЖ – 140,5 см<sup>2</sup>)



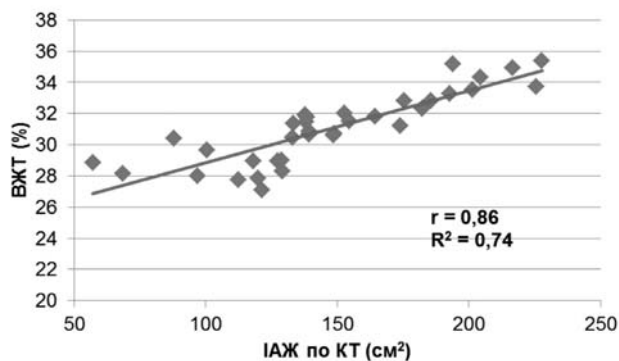


Мал. 8. Товщина ІАЖ (см) за даними УЗД і КТ на осі X, а також різниця у вимірюванні ІАЖ методами КТ і УЗД (см) на осі Y

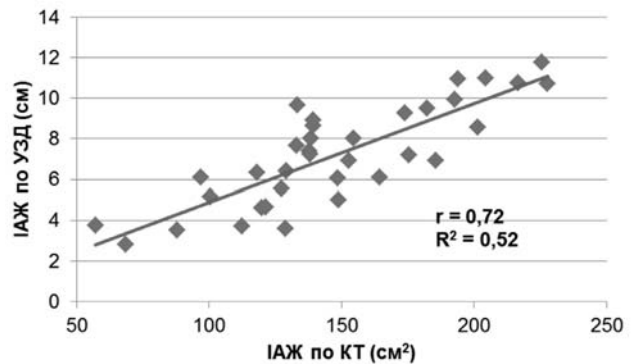
вимірюванням площі ПАЖ за даними КТ ( $r=0,593$ ,  $p<0,001$ ). Ми також визначили суттєвий прямий кореляційний взаємозв'язок між усіма досліджуваними лінійними розмірами товщини ІАЖ за даними УЗД та площею ІАЖ за результатами КТ-сканування (діапазон від  $r=0,724$  до  $r=0,762$ ,  $p<0,001$ ). У ході дослідження встановлено також, що визначення всіх лінійних розмірів ІАЖ за даними КТ має суттєвий прямий кореляційний зв'язок з площею ІАЖ за даними КТ-сканування (діапазон від  $r=0,735$  до  $r=0,718$ ,  $p<0,001$ ). Найбільш вираженим виявився кореляційний зв'язок між відсотком ВЖТ згідно з результатами біоімпедансометрії та площею ІАЖ за даними КТ ( $r=0,862$ ,  $p<0,0001$ ). Графічно найбільш вагомим визначені залежності представлені на мал. 9, 10.

Враховуючи те, що у пацієток з МС спостерігається наявність центрального абдомінального ожиріння (див. табл. 1), а також з огляду на високий рівень гіперпроліферативних процесів у даного контингенту жінок, [3], ми визначили пороговий рівень площі ІАЖ для визначення ризику розвитку зазначених захворювань (мал. 11).

Так, базуючись на отриманих порогових значеннях окремих показників, ми провели оцінювання відносного ризику розвитку гіперпроліферативних процесів для відповідних діапазонів показників – вище і нижче порогових значень (див. мал. 11). Отримані результати свідчать про те, що статистично значуще підвищення ймовірності розвитку гіперпроліферативних процесів може бути зумовлено збільшенням площі ІАЖ  $>138$  см<sup>2</sup> (чутливість –



Мал. 10. Взаємозв'язок вимірювання відсотку ВЖТ за результатами біоімпедансометрії та площі ІАЖ за даними КТ-сканування



Мал. 9. Взаємозв'язок вимірювання ІАЖ за даними УЗД і КТ-сканування

88,0%, специфічність – 80,0%, точність – 85,5%), причому, відносний ризик розвитку даної патології становить 1,8 (95% довірчий інтервал 1,1–3,0,  $p=0,01$ ).

Отже, найважливішим результатом даного дослідження є те, що у жінок з ожирінням і МС, вимірювання ІАЖ за даними УЗ-сканування є точним методом і порівняним з вимірюванням ІАЖ за допомогою КТ. Враховуючи негативний вплив накопичення ІАЖ на жіночу репродуктивну функцію, вимірювання ІАЖ за допомогою УЗД може бути цінним інструментом в репродуктивних дослідженнях.

Виявлена в нашому дослідженні кореляція між вимірюванням ІАЖ ультразвуковим методом і за допомогою КТ порівнянна з результатами попередніх досліджень в різних популяціях пацієнтів і різних групах за ІМТ і віком [7, 10, 12, 26]. Відповідно до результатів попередніх досліджень, ми також показали, що зв'язок між вимірюванням ПАЖ за допомогою УЗД і КТ є більш слабким, ніж вимірювання ІАЖ цими двома методами (всі  $r\leq 0,54$  проти всіх  $r>0,71$ ). Дослідження вісцерального жиру у пацієнтів з різним рівнем ІМТ (ІМТ  $\geq 36,2$  кг/м<sup>2</sup> у порівнянні з ІМТ  $<36,2$  кг/м<sup>2</sup>) показало, що кореляція вимірювання ПАЖ методами ультразвуку і КТ було менш точним у групі з більш високим ІМТ, а взаємозв'язок УЗД і КТ для визначення ІАЖ майже не мав відмінностей у точності залежно від показника ІМТ.

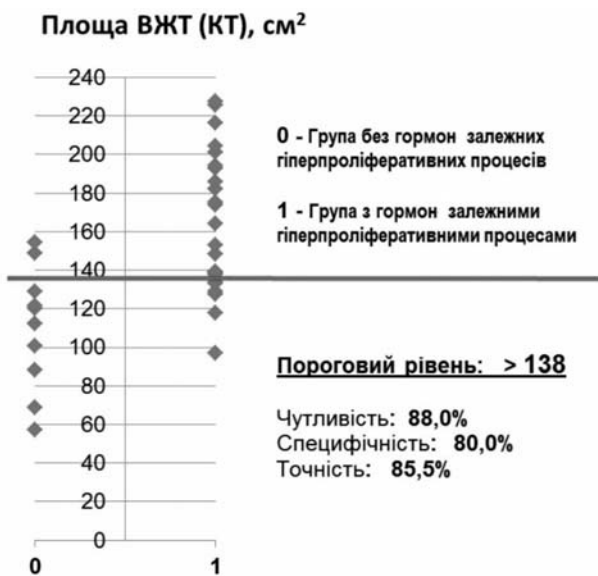
Слід зазначити недоліки цього дослідження. Розподіл абдомінальної жирової тканини на ІАЖ і ПАЖ досліджували на одному зрізі КТ черевної порожнини на рівні L4–L5, у той час як кінцевий результат вимірювання залежить від індивідуального розташування ІАЖ і ПАЖ, що найбільш точно може бути виміряне за допомогою КТ або МРТ усієї черевної порожнини [18, 27]. Для виконання майбутніх досліджень можна використовувати кілька зрізів КТ черевної порожнини або МРТ для розрахунку всього обсягу ІАЖ та ПАЖ. У дослідженні, опублікованому після того, як дана робота була розпочата [17], встановлено, що у жінок репродуктивного віку вимірювання площі ІАЖ за одиничним зрізом КТ на рівні L2–L3 показує кращу кореляцію з вимірюванням вісцерального жиру в усій черевній порожнині за допомогою КТ ( $r=0,95$ ), ніж одиничний КТ-зріз на рівні L4–L5 ( $p=0,89$ ).

Було визначено, що вимірювання лінійного розміру ІАЖ по серединній лінії зліва за даними УЗД часто є складним для виконання внаслідок накопичення газу в низхідній ободовій кишці. Наше дослідження свідчить, що вимірювання лінійного розміру ІАЖ зліва може бути

Кореляційні взаємозв'язки вимірювання ПАЖ, ІАЖ та ВЖТ (%) за даними різних методів дослідження

| Показники                            |                                  | n=35   |                |          |
|--------------------------------------|----------------------------------|--------|----------------|----------|
|                                      |                                  | r(X,Y) | R <sup>2</sup> | p        |
| ПАЖ за даними КТ (см <sup>2</sup> )  |                                  |        |                |          |
| ПАЖ середина лінія у см (дані УЗД)   |                                  | 0,593  | 0,352          | < 0,001  |
| ІАЖ за даними КТ (см <sup>2</sup> )  |                                  |        |                |          |
| Дані УЗД (см)                        | ІАЖ середина лінія (у см)        | 0,724  | 0,524          | < 0,001  |
|                                      | ІАЖ середина лінія справа (у см) | 0,759  | 0,576          | < 0,001  |
|                                      | ІАЖ середнє значення (у см)      | 0,762  | 0,581          | < 0,001  |
| ІАЖ за даними КТ (см <sup>2</sup> )  |                                  |        |                |          |
| Дані КТ у (см)                       | ІАЖ середина лінія (у см)        | 0,735  | 0,540          | < 0,001  |
|                                      | ІАЖ середина лінія справа (у см) | 0,690  | 0,476          | < 0,001  |
|                                      | ІАЖ середнє значення (у см)      | 0,718  | 0,515          | < 0,001  |
| ІАЖ за даними КТ (см <sup>2</sup> )  |                                  |        |                |          |
| ВЖТ за даними біоімпедансометрії у % |                                  | 0,862  | 0,743          | < 0,0001 |

Примітка: r (X,Y) – коефіцієнт кореляції, R<sup>2</sup> – сила впливу окремого антропометричного чи гормонального показника, p – вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.



Мал. 11. Співвідношення порогових і фактичних значень площі ІАЖ у формуванні гормонзалежних гіперпроліферативних захворювань при МС

опушене, оскільки медіальне і середнє значення між медіальним і правим лінійними розмірами ІАЖ показують сильний статистично значущий кореляційний зв'язок з вимірюванням за допомогою КТ-сканування (табл. 2).

Наразі проводяться дослідження щільності жиру методом КТ в одиницях Хаунсфілда та методом соноеластографії з обчисленням модуля Юнга. Характер кореляційного зв'язку між вимірюванням щільності жирової тканини зазначеними методами буде представлений нами у подальших публікаціях.

Підсумовуючи зазначене вище, у жінок репродуктивного віку з ожирінням і МС, існує суттєва кореляція між вимірами ІАЖ методами УЗД і КТ. Враховуючи безпечність і загальнодоступність УЗД за допомогою транс-

абдомінального датчика у поліклініках і жіночих консультаціях, застосування УЗД можна вважати обґрунтованим і доступним інструментом для подальших досліджень ролі ІАЖ у жіночій фертильності.

З огляду на те, що найбільш сильний прямий статистично значущий кореляційний зв'язок виявлено між визначенням площі ІАЖ за допомогою КТ-сканування та визначенням відсотку ВЖТ методом біоелектричного імпедансу (див. табл. 2, мал. 10), біоімпедансне зважування на вагах Tanita-TBF-543 можна вважати не тільки безпечним і неінвазивним, але і найбільш точним методом, який можна рекомендувати як пріоритетний для діагностики центрального ожиріння у жінок репродуктивного віку з МС.

**ВИСНОВКИ**

1. Точність вимірювання підшкірного абдомінального жиру методами ультразвукового сканування і комп'ютерної томографії (КТ) нижча у групі жінок з більш високим індексом маси тіла (ІМТ). Вимірювання інтраабдомінального жиру методами УЗД і КТ майже не має відмінностей у точності залежно від показника ІМТ у жінок з метаболічним синдромом.

2. Результати визначення відсотку вісцеральної жирової тканини методом біоелектричного імпедансу мають більш сильний кореляційний взаємозв'язок з результатами вимірювання інтраабдомінального жиру за допомогою КТ-сканування, ніж метод ультразвукового сканування.

3. У жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом збільшення площі інтраабдомінального жиру більше 138 см<sup>2</sup> підвищує ймовірність розвитку гормонзалежних гіперпроліферативних процесів майже в два рази (p=0,01).

**Компьютерная томография, ультразвуковое сканирование и биоимпедансометрия как методы исследования абдоминальной жировой ткани у женщин с метаболическим синдромом**  
**Н.Ю. Вороненко, И.Н. Дыкан, А.И. Мухомор**

Статья посвящена изучению топографо-анатомических особенностей абдоминальной жировой ткани у женщин репро-

дуктивного возраста с метаболическим синдромом (МС). Установлено, что точность измерения подкожного абдоминального жира (ПАЖ) методами ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) ниже в группе женщин с более высоким индексом массы тела (ИМТ). Измерение интраабдоминального жира (ИАЖ) методами УЗИ и КТ почти не имеет различий в точности в зависимости от показателя ИМТ у женщин с МС. Результаты определения процента висцеральной жировой ткани методом биоэлектрического импеданса имеют более сильную корреляционную взаимосвязь с результатами измерения ИАЖ с помощью КТ-сканирования, чем метод ультразвукового сканирования. Установлена пороговая величина площади ИАЖ у женщин репродуктивного возраста с МС, которая повышает риск развития гормонзависимых гиперпролиферативных процессов почти в два раза.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, жировая ткань, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, биоимпедансометрия.

**Computer tomography, ultrasound and bioimpedansometry as methods of abdominal adipose tissue measurement in women with metabolic syndrome**  
**N. Voronenko, I. Dykan, A. Mukhomor**

This article is devoted to the study of topographic and anatomic features of abdominal adipose tissue in women of reproductive age with metabolic syndrome (MS). It is established that the accuracy of subcutaneous abdominal fat (SAF) measurement by ultrasonography (US) and computed tomography (CT) is lower in the group of women with a higher body mass index (BMI). Measurement of intra-abdominal fat (IAF) by US and CT has almost no difference in accuracy according to BMI in women with MS. The results of determining the percentage of visceral fat by bioelectric impedance have more strong correlation with the results of measuring IAF by CT scan, than US. It is established the threshold area of IAF in women of reproductive age with metabolic syndrome, which increases the risk of hormone-dependent hyperproliferative processes nearly in two times.

**Key words:** metabolic syndrome, adipose tissue, ultrasound, computer tomography, bioimpedansometry.

**Сведения об авторах**

**Вороненко Наталия Юрьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: clinicnv@ukr.net

**Дыкан Ирина Николаевна** – Государственное учреждение «Институт лучевой диагностики и ядерной медицины НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 32

**Мухомор Александр Иванович** – Центр ультразвуковой диагностики и интервенционной сонографии Клинической больницы «Феофания», 03187, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 21. E-mail: uzd@feofaniya.org

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю. и др. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). – СПб.: Издательский дом СПбМАПО. 2005. – 440 с.
2. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. – М.: Бином. – 2004.
3. Вороненко Н.Ю. Влияние дисфункции жировой ткани на развитие гиперпластических процессов эндометрия / Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 1 (68). – С. 140–153.
4. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.
5. Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
6. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Robbi R, De Marchi M, Bosello O. Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. *Int J Obes* 1991;15: 847–852.
7. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Bosello O. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17: 209–214.
8. Bartha JL, Marin-Segura P, Gonzalez-Gonzalez NL, Wagner F, Aguilar-Diosdado M, Hervas-Vivancos B. Ultrasound evaluation of visceral fat and metabolic risk factors during early pregnancy. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2233–2239.
9. Brisson D, Perron P, Guay SP, Gaudet D, Bouchard L. The 'hypertriglyceridemic waist' phenotype and glucose intolerance in pregnancy. *CMAJ* 2010;182:E722–E725.
10. De Lucia Rolfe E, Sleight A, Finucane FM, Brage, Stolk RP, Cooper C, Sharp SJ, Wareham NJ, Ong KK. Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:625–631.
11. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006;38:52–63.
12. Gradmark AM, Rydh A, Renstrom F, De Lucia-Rolfe E, Sleight A, Nordstrom P, Brage S, Franks PW. Computed tomography-based validation of abdominal adiposity measurements from ultrasonography, dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Br J Nutr* 2010;104: 582–588.
13. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–1209. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162:2074–2079.
14. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S57–S63.
15. Kuchenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JH, Zwerver J, Slart RH, vd Jagt EJ, Muller Kobold AC, Wolfenbutter BH, Land JA et al. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Hum Reprod* 2011;26:2505–2512.
16. Kuchenbecker WK, Groen H, Zijlstra TM, Bolster JH, Slart RH, van der Jagt EJ, Kobold AC, Wolfenbutter BH, Land JA, Hoek A. The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2107–2112.
17. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Measurement site and the association between visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with metabolic risk in women. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1336–1340.
18. Lee S, Janssen I, Ross R. Interindividual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: influence of measurement site. *J Appl Physiol* 2004;97:948–954.
19. Lohman TG, Roche AF. Anthropometric standardization reference manual. abrid. edn, 1991. Human Kinetics Books, Champaign, IL.
20. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1203–1209.
21. Martin AM, Berger H, Nisenbaum R, Lausman AY, MacGarvie S, Crerar C, Ray JG. Abdominal visceral adiposity in the first trimester predicts glucose intolerance in later pregnancy. *Diabetes Care* 2009;32:1308–1310.
22. McCarthy EA, Strauss BJ, Walker SP, Permezel M. Determination of maternal body composition in pregnancy and its relevance to perinatal outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:731–742.
23. National Heart, Lung and Blood Institute/National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney diseases. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S–209S.
24. Nelson SM, Fleming R. Obesity and reproduction: impact and interventions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:384–389.
25. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1148–1159.
26. Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, Meijer R, van Gils AP, Grobbee DE. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1346–1351.
27. Thomas EL, Bell JD. Influence of under-sampling on magnetic resonance imaging measurements of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:211–218.
28. Weiss R. Fat distribution and storage: how much, where, and how?. *Eur J Endocrinol* 2007;157 Suppl 1:S39–S45.
29. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008;117:1658–1667.

Статья поступила в редакцию 10.09.2013



# Влияние гипотиреоза на клиническое течение наружного генитального эндометриоза

Ю.П. Вдовиченко, Б.М. Лысенко

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев  
Государственное управление делами «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины», г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии особенностей клинического течения наружного генитального эндометриоза в сочетании с гипофункцией щитовидной железы. При гипотиреозе имеет место значительно более частая локализация ретроцервикального эндометриоза и наличие распространенных форм наружного генитального эндометриоза. Несмотря на отсутствие гиперполименореи при наружном генитальном эндометриозе, сочетание его с гипотиреозом часто сопровождается анемией легкой степени. Женщины репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом на фоне гипофункции щитовидной железы достоверно чаще отмечают бесплодие и невынашивание беременности на ранних сроках, причем в подавляющем большинстве случаев на фоне неразвивающейся беременности. Выявлено также более частое инфицирование пациенток с наружным генитальным эндометриозом в сочетании с гипотиреозом герпесвирусной и уреоплазменной инфекциями. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения этих пациенток.

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, гипотиреоз, клиническое течение.

В настоящее время эндометриоз представляет собой одну из наиболее важных проблем гинекологии. Несмотря на более чем столетний период, прошедший с момента описания этого заболевания, данная проблема не только не утратила своей актуальности, но, напротив, остается эпицентром дискуссий и предметом постоянных научных изысканий.

Генитальный эндометриоз в структуре гинекологической заболеваемости занимает третье место. Частота его колеблется от 10% до 59% [1–5]. Генитальный эндометриоз является наиболее распространенной причиной, приводящей к госпитализации и гистерэктомии.

Наружный генитальный эндометриоз является медико-социальной проблемой, так как ему подвержены женщины молодого репродуктивного возраста (21–40 лет), и при выраженном поражении половых органов ведет к частой и длительной нетрудоспособности и бесплодию. Эндометриоз чаще встречается у женщин интеллектуального труда, с высоким социальным уровнем, большим эмоциональным напряжением, хроническим стрессом, живущих в неблагоприятной экологической обстановке и имеющих небольшое количество родов [6–9].

Патогенез этого заболевания до конца не изучен и представляется хроническим, многофакторным, прогрессирующим, рецидивирующим заболеванием, с признаками автономного роста гетеротопий и нарушением биологической активности клеток эктопического эндометрия [2, 4].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о существенной роли экстрагенитальной патологии в генезе наружного генитального эндометриоза, особенно в том плане, что данная патология развивается на фоне нарушен-

ного иммунного равновесия, а именно – активации В-лимфоцитарной системы при одновременном развитии Т-клеточного иммунодефицита [7, 9].

Одним из основных вариантов соматической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста является гипофункция щитовидной железы в виде гипотиреоза. Отклонения от физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне, могут приводить к прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормончувствительных структур и к формированию эндометриоза [5, 6].

Вместе с тем, научные данные о состоянии тиреоидного статуса при наружном генитальном эндометриозе и его роли в возникновении, развитии и течении заболевания весьма немногочисленны и противоречивы, что определяет актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** установить особенности клинического течения наружного генитального эндометриоза при гипотиреозе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были обследованы 110 больных репродуктивного возраста от 20 лет до 41 года с наружным генитальным эндометриозом.

Все женщины были разделены на две группы. В первую (1-ю) группу вошли 50 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) без патологии щитовидной железы (ЩЖ), во вторую (2-ю) – 60 женщин с НГЭ и сопутствующим гипотиреозом.

Клинические группы пациенток сформированы следующим образом: 1-ю группу составили 10 (20%) больных, которые лечились по поводу бесплодия и в ходе обследования у них были выявлены очаги НГЭ по брюшине малого таза; 15 (30%) обратившихся к гинекологу с жалобами на дисменорею, диспареунию, боль в области таза и при комплексном обследовании был выявлен НГЭ; 25 пациенток (50%), которые поступили на плановое оперативное лечение по поводу эндометриозных кист яичников.

По локализации процесса распределение больных в 1-й группе было следующим образом: 8 больных (16%) имели ретроцервикальный эндометриоз (РЦЭ); 17 (34%) – эндометриоз брюшины малого таза (ЭБ); 25 (50%) – эндометриозные кисты яичников (ЭКЯ).

Вторую (2-ю) клиническую группу составили 39 женщин (65%), которые первично обращались к эндокринологу и лечились по поводу гипотиреоза, возникшего вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ), но в связи с жалобами на боль внизу живота и дисменорею были обследованы у гинеколога, в результате чего у всех был выявлен наружный генитальный эндометриоз, причем 12 (20%) пациенток из них обратились к гинекологу с жалобами на бесплодие, при дообследовании у пяти женщин из них были эндометриозные кисты яичников, у 7 – очаги НГЭ по

брюшине малого таза; 21 пациентка (35%) жаловалась на постоянную боль в области таза и диспареунию, при лапароскопии у них выявлен НГЭ (малые формы и эндометриодные кисты), в анамнезе был перенесенный АИТ, а на момент исследования – гипотиреоз.

Из 60 пациенток 2-й группы у 30 был выявлен субклинический гипотиреоз и у 30 – манифестный, что позволило разделить эту группу женщин на две подгруппы: 2.1 подгруппа – больные с субклиническим гипотиреозом и 2.2 – пациентки с манифестным гипотиреозом.

Во 2.1 подгруппу вошли 4 пациентки (13,3%) с ЭБ; 6 (20%) – с распространенными формами НГЭ; 8 (26,7%) – с ЭКЯ и 12 (40%) – с РЦЭ.

Во 2.2 подгруппу вошли 4 женщины (13,3%) с распространенными формами НГЭ; 4 (13,3%) – с РЦЭ; 9 (30%) – с ЭБ и 13 (43,3%) – с ЭКЯ.

Средний возраст женщин в 1-й группе составил  $31,7 \pm 1,7$  года и оказался достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными 2-й группы ( $35,4 \pm 1,3$  года).

В комплекс проведенных исследований были включены клинические, лабораторные и функциональные методы.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В собственных исследованиях мы провели сравнительный анализ клинического течения НГЭ без патологии ЩЖ и при гипотиреозе.

Количество больных с эндометриодными кистами яичников было сопоставимо в обеих группах и составило 50% (25 женщин) в 1-й группе и 35% (21 женщина) во 2-й группе.

Что касается РЦЭ, то количество его во 2-й группе (16 человек – 26,7%) имело тенденцию к увеличению относительно 1-й группы (8 женщин – 16%), а достоверные различия выявлены при сравнении больных по подгруппам. Так, при наличии субклинического гипотиреоза (2.1 подгруппа) РЦЭ обнаружен у 12 женщин (40%), что оказалось достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в сравнении с 1-й группой (8 человек – 16%) пациенток.

Особое внимание обращает на себя тот факт, что распространенные формы НГЭ (сочетание ЭКЯ, РЦЭ, ЭБ и эндометриоза шейки матки) имели место лишь во 2-й группе: у 6 (20%) женщин с сопутствующим субклиническим гипотиреозом и у 4 (13,3%) – с манифестным.

Следует отметить, что проявлениями гипотиреоза, особенно манифестного, являются следующие симптомы: отеки конечности, ожирение, снижение температуры тела, замедление речи, охрипший голос, сонливость, заторможенность, парестезии, ухудшение памяти, поредение волос на голове, гиперкератоз кожи локтей, анемия, дискинезия желчевыводящих путей и депрессия.

Как известно, основным клиническим симптомом НГЭ является болевой синдром, при анализе которого выявлены некоторые его особенности при сочетании данной патологии с гипотиреозом. Дисменорея имела место у 30 женщин (50%) 2-й группы, что достоверно реже ( $p < 0,05$ ) в сравнении с 1-й группой (36 человек – 72%), причем разница наиболее выражена в группе больных с субклиническим гипотиреозом ( $p < 0,001$ ).

Анализируя проявление постоянной ноющей тазовой боли, не связанной с менструацией, по группам существенных различий не установлено ( $p > 0,05$ ), так боль отмечали 56% (28 больных) 1-й и 60% (36 женщин) – 2-й группы.

Несмотря на то что у пациенток при сочетании НГЭ с гипотиреозом значительно чаще ( $p < 0,05$ ) встречался РЦЭ и распространенные формы, которые определяют более тяжелое течение, дисменорея и жалобы на боль не были основными. Вероятно, это связано с тем, что при гипофункции ЩЖ

происходит снижение чувствительности, что способствует уменьшению боли, а также имеет место изменение эмоционального состояния женщины (заторможенность, апатия), и психологическая доминанта уводит гинекологические симптомы на второй план.

Мажущие кровянистые выделения после менструации, что является проявлением гипопролактинемии при НГЭ, отмечены у 33 пациенток (66%) 2-й группы, что достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще в сравнении с 1-й группой (16 человек – 26,7%) женщин, причем эта разница наиболее выражена у больных с субклиническим гипотиреозом ( $p < 0,001$ ).

Собственные исследования свидетельствуют, что при сочетании НГЭ и гипотиреоза значительно чаще ( $p < 0,05$ ) встречалась олигоменорея (18 женщин – 30%) в сравнении с 1-й группой (7 больных – 14%) – за счет пациенток с наличием субклинического гипотиреоза ( $p < 0,05$ ).

Особое место в клинических проявлениях НГЭ занимает бесплодие, причем у пациенток с НГЭ и гипотиреозом оно нередко является единственной гинекологической жалобой этих больных.

В наших исследованиях выявлено, что количество пациенток с бесплодием во 2-й группе составило 36,7% (22 женщины), что достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с НГЭ без патологии ЩЖ (10 женщин – 20%). Следует отметить, что у женщин с НГЭ и субклиническим гипотиреозом бесплодие встретилось в 23,3% случаев (7 женщин), а с манифестным – в 50% случаев (15 женщин). Выявлено достоверное увеличение числа бесплодных женщин с НГЭ и манифестным гипотиреозом в сравнении с пациентками 1-й группы ( $p < 0,001$ ), а также в сравнении с больными с НГЭ и субклиническим гипотиреозом ( $p < 0,05$ ).

Достаточно интересными оказались анамнестические данные о самопроизвольном прерывании беременности у обследованных пациенток. Так, количество самопроизвольных выкидышей на раннем сроке во 2-й группе (у больных с гипофункцией ЩЖ) оказалось более высоким (58,1% – 18 человек), в сравнении с аналогичным показателем в 1-й группе женщин (28,57% – 8 человек),  $p < 0,05$ . Причем, большим риском прерывания беременности явился субклинический гипотиреоз (38,7% – 12 женщин –  $p < 0,05$ ). Особенно следует отметить, что у 32,3% (10 женщин) выкидыши происходили на фоне неразвивающейся беременности, что достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще в сравнении с пациентками с НГЭ без патологии ЩЖ (3 больные – 10,7%).

Согласно собственным наблюдениям при сочетании НГЭ и гипотиреоза достаточно часто имеет место легкая степень анемии (25% случаев – 15 человек), что достоверно выше в сравнении с 1-й группой больных (10% – 5 человек),  $p < 0,05$ . Следует отметить что, у всех пациенток исключена возможность постгеморрагической анемии.

Обращает на себя внимание также более частое наличие доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия во 2-й группе женщин. Так, количество больных с гиперплазией эндометрия во 2-й группе (15% – 9 человек) было достоверно выше в сравнении с 1-й группой пациенток (4% – 2 женщины –  $p < 0,05$ ).

Все пациентки 1-й и 2-й групп были обследованы на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Полученные результаты свидетельствуют, что герпесвирусной инфекцией инфицированы 43 женщины (71,7%), уреаплазменной инфекцией – 25 больных (41,7%) 2-й группы, что оказалось достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в сравнении с больными 1-й группы.

Клиническое проявление НГЭ при поражении ИППП у больных 2-й группы имело некоторые особенности. Так, у женщин с уреаплазменной инфекцией при наличии субклинического гипотиреоза (8 человек – 26,7%) достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречались ЭКЯ в сравнении с 1-й группой паци-

енток (4 женщины – 8%), а также в 20% случаев (6 больных) имели место распространенные формы НГЭ. Что касается герпесвирусной инфекции, то она выявлена у всех пациенток 2-й группы с распространенными формами НГЭ.

### ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии особенностей клинического течения наружного генитального эндометриоза в сочетании с гипофункцией щитовидной железы. При гипотиреозе имеет место значительно более частая локализация ретроцервикального эндометриоза и наличие распространенных форм наружного генитального эндометриоза. Несмотря на отсутствие гиперполименореи при наружном генитальном эндометриозе, сочетание его с гипотиреозом часто сопровождается анемией легкой степени. Женщины репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом на фоне гипофункции щитовидной железы достоверно чаще отмечают бесплодие и невынашивание беременности на ранних сроках, причем в подавляющем большинстве случаев на фоне неразвивающейся беременности. Выявлено также более частое инфицирование пациенток с наружным генитальным эндометриозом в сочетании с гипотиреозом герпесвирусной и уреоплазменной инфекциями. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения этих пациенток.

### Вплив гіпотиреозу на клінічний перебіг зовнішнього генітального ендометріозу Ю.П. Вдовиченко, Б.М. Лисенко

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии особенностей клинического течения наружного генитального эндометриоза у пациенток в сочетании с гипофункцией щитовидной железы. При гипотиреозе имеет место значительно более частая локализация ретроцервикального

эндометриоза и наявність поширених форм зовнішнього генітального ендометріозу. Незважаючи на відсутність гіперполіменореї при зовнішньому генітальному ендометріозі, поєднання його з гіпотиреозом часто супроводжує анемією легкого ступеня. Жінки репродуктивного віку із зовнішнім генітальним ендометріозом на тлі гіпофункції щитоподібної залози достовірно частіше відзначають безпліддя і невиношування вагітності на ранніх термінах, причому в переважній більшості випадків на тлі вагітності, що не розвивається. Виявлено також більш часте інфікування пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом у поєднанні з гіпотиреозом герпесвірусною та уреоплазмозом інфекціями. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення тактики ведення цих пацієнток.

**Ключові слова:** зовнішній генітальний ендометріоз, гіпотиреоз, клінічний перебіг.

### Influence hypothyriose on a clinical current external genital endometriosis J.P. Vdovichenko, B.M. Lysenko

Results of the spent researches testify to presence of features of a clinical current external genital endometriosis in a combination to thyroid gland hypofunction. At hypothyriose much more frequent localisation of a retro-cervical endometriosis and presence of widespread forms external genital endometriosis takes place. Despite lacking hyperpoly-menorea at external genital endometriosis, its combination with hypothyriose is often accompanied by an anaemia of easy degree. Women of reproductive age with external genital endometriosis against thyroid gland hypofunction authentically mark barrenness and incompended pregnancy on early terms, and in overwhelming majority of cases against not developing pregnancy is more often. More frequent is revealed also infection patients with external genital endometriosis in a combination with hypothyriose herpesvirus and ureaplasma infections. The received results are necessary for considering by working out of tactics of conducting these patients.

**Key words:** external genital endometriosis, hypothyriose, a clinical current.

### Сведения об авторах

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Национальная медицинская академия последипломного образования, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

**Лисенко Болеслав Михайлович** – Государственное управление делами «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины», тел.: (067) 755-22-73. E-mail: blusenko@mail.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева У.А. Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями / У.А. Абдуллаева, А.И. Ищенко, Д. Озген // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 41–45.
2. Адамян Л.В. Нарушение электронно-транспортной цепи как проявление оксидативного стресса при эндометриозе / Л.В. Адамян, Е.Н. Бугрова, В.Д. Микоян // Проблемы репродукции. – 2012. – № 5. – С. 103–107.
3. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, 2009. – 411 с.
4. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз / Э.К. Айламазян, В.В. Потин, М.А. Тарасова // Гинекология от пубертата до постменопаузы. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 284–302.
5. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цветков, Е.Ф. Кира. – СПб.: Н-Л, 2012. – 452 с.
6. Браверманн Л.И. Болезни щитовидной железы / Л.И. Браверманн / Под редакцией Л.И. Бравермана (Перевод с английского). – М.: Медицина, 2010. – 377 с.
7. Галкина Н.В. Диффузный эутиреоидный зоб (эпидемиология, этиология и патогенез, роль генетических факторов в развитии, лечение) / Н.В. Галкина, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина // Пробл. эндокринологии. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 49–56.
8. Гатаулина Р.Г. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с опухолевидными образованиями яичников, страдающих бесплодием / Р.Г. Гатаулина // Вестн. акуш. и гинек. – 2011. – № 2. – С. 38–40.
9. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе / А.М. Герасимов // Проблемы репродукции. – 2007. – № 3. – С. 66–69.

Статья поступила в редакцию 26.07.2013

**Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво**



# НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПАРТНЕР



**СІНЕВО**  
медична лабораторія



Міжнародний  
контроль якості

Понад 130 лабораторних  
центрів у 39 містах України



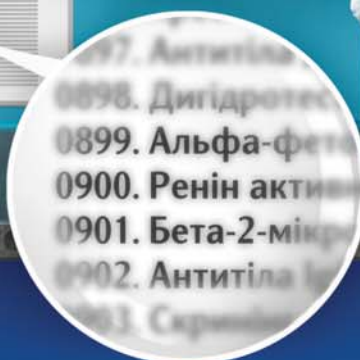
Найкраще світове  
обладнання



Автоматизований  
лабораторний процес



Понад 900 лабораторних тестів



>14'000  
ЛІКАРІВ  
ОБРАЛИ  
«СІНЕВО»

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних  
телефонів по Україні

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

 [facebook.com/SynevoLab](https://facebook.com/SynevoLab)

# Застосування індукторів ендогенних інтерферонів у комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки

Л.М. Рак, О.М. Юзько

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті наведено результати застосування препарату Протефлазид, який має властивості індукції синтезу ендогенних  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів у комплексному лікуванні хронічних запальних захворювань придатків матки. Установлено високу ефективність та доцільність застосування даного препарату в комплексній терапії хворих з наведеною вище патологією.

**Ключові слова:** запальні захворювання придатків матки, урогенітальні інфекції, Протефлазид.

У сучасних умовах лікування запальних захворювань статевих органів та сечової системи пов'язано зі значними труднощами. Це зумовлено, насамперед переважаючим асоціативного характеру ураження сечостатевих органів інфекційними збудниками переважно із внутрішньоклітинним типом персистенції, для яких характерний високий тропізм до клітин циліндричного епітелію. Остання особливість дозволяє збудникам запальних захворювань придатків матки переживати період активного лікування і деякою мірою зумовлює неефективність терапії запального процесу, особливо при його латентному перебігу [1, 7].

Враховуючи поширеність хронічних форм запальних процесів придатків матки, виникає необхідність у переоцінці традиційних форм лікування запальних захворювань статевих органів у напрямку підвищення неспецифічної резистентності організму до збудників запальних захворювань придатків матки. Універсальним способом активації системи інтерферону і підвищення неспецифічної резистентності організму до вірусних інфекцій є застосування індукторів інтерферону. Для багатьох індукторів інтерферону доведена можливість комбінованого застосування з антибіотиками, що дозволяє в низці випадків знизити дози призначуваних препаратів, зменшити їхню токсичну дію, досягнувши при цьому синергізму [2].

У даному напрямку нас зацікавило застосування у комплексній терапії запальних захворювань придатків матки препарату Протефлазид, який володіє властивостями індукції ендогенних інтерферонів, має пряму протівірусну дію, підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій. Позитивні ефекти Протефлазиду зумовлені флавоноїдними глікозидами, які містяться в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., за рахунок їхньої здатності блокувати ДНК-полімеразну активність в клітинах, інфікованих вірусами герпесу. Однак результатами сучасних досліджень встановлено підвищення неспецифічної резистентності організму не лише до вірусної, а й до бактеріальної інфекції за рахунок збільшення продукції ендогенних інтерферонів альфа- (ІФН- $\alpha$ ) і гамма- (ІФН- $\gamma$ ) під впливом Протефлазиду [1, 4, 9]. На сьогодні встановленим є дозозалежний ефект впливу

ІФН- $\gamma$  на хламідії: високі рівні даного цитокіну повністю затримують ріст хламідії, а низькі – індують розвиток морфологічно аномальних форм [6, 7]. Слід також враховувати також і проапоптозні та апоптозні властивості препаратів – індукторів ендогенних інтерферонів [5]. Важливим є доведена імунологічна безпека застосування препарату. При тривалому (щоденному протягом 6 міс) вживанні не було виявлено пригнічення активності ІФН- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$ , що свідчить про відсутність рефрактерності імунотропних клітин до індукції інтерферону [8, 9].

Наведені вище характеристики препарату були взяті нами за основу при розробленні комплексу протизапальної терапії хронічних сальпінгоофоритів, спричинених мікст-інфекцією у жінок та проведено аналіз ефективності лікування із застосуванням даного препарату.

**Мета роботи:** оцінювання ефективності лікування запальних захворювань придатків матки, зумовлених мікст-інфекцією у жінок із використанням в комплексній протизапальній терапії препарату Протефлазид.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-мікробіологічне спостереження за 64 пацієнтками з хронічними запальними захворюваннями придатків матки. Вік обстежених жінок коливався від 18 до 38 років. Середня тривалість захворювання склала  $4,5 \pm 0,8$  року.

Етіологічні чинники виникнення запального процесу придатків матки діагностували при комплексному мікробіологічному (мікроскопія вмісту каналу шийки матки та заднього склепіння піхви, бактеріологічне) дослідженні та методом прямої імуофлуоресценції матеріалу, отриманого під час зшкрібка з каналу шийки матки. Окрім того, для діагностики хламідіозу, герпесвірусної інфекції застосовували також полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР).

Бактеріологічним методом виділяли та ідентифікували бактеріальні форми мікроорганізмів – умовно-патогенну мікрофлору, а також міко- та уреоплазми із визначенням мікробного числа та чутливості виділеної мікрофлори до антибіотиків.

Усі пацієнтки були розподілені на дві групи. Перша включала 32 жінки, в яких була застосована традиційна протизапальна терапія із дотриманням усіх принципів її раціональності. Підбір антибактеріальної терапії в усіх випадках здійснювали згідно з виділеною мікрофлорою – етіологічним чинником запалення, з урахуванням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. До другої групи ввійшли 32 жінки, яким в комплекс протизапального лікування був включений Протефлазид за наступною схемою: перший тиждень по 7 крапель двічі на день, протягом наступних 2–3 тиж – по 15 крапель двічі на день та з 4-го тижня – 24 краплі на день, розділивши їх на 2 прийоми. Пацієнткам із супутньою патологією шийки



мати в комплекс лікування включали також місцеві аплікації препарату у вигляді вагінальних тампонів, змочених розчином Протефлазиду (3 мл), розведеним у 20 мл 0,9% NaCl двічі на добу протягом 14 днів. Тривалість застосування Протефлазиду в комплексній протизапальній терапії склала 28 днів. Етіотропну антибактеріальну терапію при лікуванні хронічних запальних захворювань уrogenітального тракту поза загостренням рекомендується розпочинати через 7–10 днів від початку застосування Протефлазиду. Зважаючи, що всі пацієнтки звернулися за допомогою в період загострення запального процесу, Протефлазид призначали з першого дня лікування з початком антибактеріальної терапії. Одночасно проводили лікування статевого партнера [4].

На 5-у та 10-у добу після початку терапії проведено оцінювання змін клінічної картини захворювання. Надалі, через 1 та через 3 міс, проведено оцінювання клінічного, мікробіологічного контролю ефективності лікування. Через 12 міс здійснено клінічний контроль, оцінювання ефективності проведеної терапії, аналіз рецидивів захворювання.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методами варіаційної статистики. Достовірність вибіркової різниці вимірювали довірчим критерієм точності. При порівнянні невеликих вибірок застосовували непараметричний метод  $\phi$  (кутового перетворення Фішера). Величину  $p$  (достовірність різниці) визначали за таблицею Стюдента–Фішера. Різницю між середніми величинами, які порівнювалися, вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх 64 обстежених жінок було діагностовано хронічний сальпінгофорит із наявністю 1–3 епізодів загострення запалення придатків протягом року. Частина хворих (23,4%) скаржились на супутні дизуричні розлади (часте, болюче сечовиділення). Пацієнтки звернулися за допомогою в період загострення запального процесу придатків матки та основною скаргою був больовий синдром, пальпаторно – болючі, збільшені, тістуватої консистенції, тяжисті придатки. У всіх пацієнток відзначалися патологічні виділення зі статевих шляхів, гіперемія слизової оболонки піхви. Окрім того, 39 пацієнток (60,9%) мали супутні кольпіт та вульвовагініт; у 48 жінок (21 пацієнтка першої та 22 жінки другої групи – 65,6% та 68,8% відповідно) спостерігались справжні ерозії, псевдоерозії шийки матки та ендocerвіцит, спричинені мікстинфекціями. Порушення менструального циклу відзначали 30 пацієнток (46,9%); 13 (20,3%) повідомили про сексуальну дисгармонію. Серед супутніх захворювань у 9 пацієнток був виявлений хронічний піелонефрит, у 7 – хронічний тонзиліт.

Результати мікробіологічного дослідження свідать, що в етіологічному спектрі чинників запальних захворювань внутрішніх статевих органів переважали інфекційні чинники, що передаються статевим шляхом: хламідії виявлено у 30 жінок (46,9%), мікоплазми – у 23 (35,9%), уреплазми – у 21 (32,8%), вірус герпесу II типу – у 12 (18,7%) на тлі високої частоти інфікування трихомонадною інфекцією – 48 (75,0%) в двох- та трьохкомпонентних асоціаціях з патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою з високим мікробним числом. Гонокок виявлено у 11 хворих (17,1%), золотистий стафілокок – у 16 (25,0%), кишкова паличка – у 7 (10,9%), гарднерели – у 11 (17,2%), дріжджові гриби роду *Candida* – у 18 (28,1%). Мікробні асоціації мали місце у 93,8% випадків.

Критеріями ефективності лікування вважали негативні результати мікробіологічного дослідження щодо інфекційного етіологічного чинника запального процесу, зникнення симптоматики запалення (болю, патологічних виділень зі статевих шляхів, пальпаторно – нормалізація стану придатків матки) та відсутність рецидивів загострення запального процесу протягом року спостереження за хворими.

Під час лікування відзначали наступну динаміку клінічної картини. На 5-у добу клінічна картина в обидвох групах жінок була без суттєвих відмінностей.

На 10-у добу періодичний біль унизу живота продовжував турбувати 9,4±0,4% жінок першої та 3,1±0,4% пацієнток другої групи ( $p < 0,01$ ); явища кольпіту ще мали місце у 15,0±0,4% пацієнток першої групи та у 3,1±0,4% – другої ( $p < 0,01$ ); помірна пальпаторна болючість придатків – у 9,4±0,4% на фоні базової терапії та у жодної при застосуванні Протефлазиду; їх збільшення, тістуватість – у 15,0±0,4% жінок першої групи та у жодної – в другій. Обмежена рухливість придатків мала місце у 12,5±0,5% в обидвох групах порівняння.

Через 1 міс на фоні призначення традиційної терапії у жінок першої групи позитивний клінічний ефект спостерігався в 65,6±0,9% випадків, мікробіологічний – у 59,3±0,7%. У жінок другої групи (із включенням ще в комплекс протизапальної терапії Протефлазиду), позитивна клінічна динаміка мала місце в 87,5±0,5% випадків ( $p < 0,01$ ), стабільний мікробіологічний ефект спостерігався у 84,3±0,6% ( $p < 0,01$ ).

Через 3 міс частота виникнення рецидивів у жінок першої групи склала 15,6±0,5%, а у пацієнток другої групи – 6,3±0,6% ( $p < 0,01$ ).

У пацієнток першої групи з хронічним сальпінгофоритом і фоновими захворюваннями шийки матки, що отримували базову терапію, через 1 міс позитивні локальні зміни шийки матки були відзначені лише в 3 (14,3±0,8%) випадках у жінок із патологією шийки матки, решта жінок потребували додаткового лікування, в той час як у жінок другої групи, які в комплексній терапії отримували Протефлазид, позитивні візуальні та кольпоскопічні зміни були відзначені у 18 пацієнток (81,8±0,7%,  $p < 0,01$ ).

Протягом року частота виникнення рецидивів запального процесу придатків матки у жінок першої групи склала 15,6±0,5%, а у пацієнток, в комплекс лікування яких був включений препарат Протефлазид, – 3,1±0,7% ( $p < 0,01$ ), що підтверджує його клінічну ефективність та доцільність застосування в комплексі протизапальної терапії у даної категорії пацієнток. Нормалізація менструального циклу відбулась в усіх пацієнток другої групи та лише у 5 з 14 пацієнток з даними порушеннями в першій. Нормалізацію циклу відзначали і інші автори [3]. У жодному випадку у пацієнток другої групи через рік після проведеного лікування не відзначено проявів сексуальної дисгармонії, в той час, як у 4 пацієнток першої групи продовжувались дані розлади.

### ВИСНОВОК

Таким чином, застосування Протефлазиду в комплексному лікуванні хронічних запальних процесів придатків матки, зумовлених мікстинфекцією, підвищує ефективність терапії, а також дозволяє знизити частоту виникнення рецидивів захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу індукторів ендогенних інтерферонів при застосуванні їх у складі комплексної терапії на репродуктивний потенціал жінок з хронічними рецидивними запальними захворюваннями придатків матки та безпліддям.



**Использование индукторов эндогенных интерферонов в комплексном лечении воспалительных заболеваний придатков матки**

**Л.М. Рак, А.М. Юзько**

В статье приведены результаты применения препарата Протефлазид, который имеет свойства индукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки. Установлена высокая эффективность и целесообразность применения данного препарата в комплексной терапии больных с приведенной выше патологией.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания придатков матки, урогенитальные инфекции, Протефлазид.

**The use of endogenous interferons inducers in a complex treatment of inflammatory diseases of the uterine appendages**

**L.M. Rak, O.M. Yuzko**

The paper demonstrates the results of use of Proteflazid, which has the properties of induction of synthesis of endogenous  $\alpha$ - and  $\gamma$ -interferon, in a complex treatment of chronic inflammatory diseases of the uterine appendages. The high efficiency and usefulness of this drug in the treatment of patients with the above-mentioned diseases have been established.

**Key words:** inflammatory diseases of the uterine appendages, urogenital infections, Proteflazid.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Використання Протефлазиду в комплексній терапії хронічних запальних захворювань геніталій у жінок з хронічним неускладненим пієлонефритом / О.В. Ромашенко, М.О. Колесник, А.В. Руденко та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 4. – С. 73–80.
2. Воронова С.И. Значение определения иммунологических показателей у больных с хроническим сальпингоофоритом / С.И. Воронова, С.В. Казанцева, И.А. Власова // Медицинская иммунология. – 2001. – № 2, Т. 3. – С. 69–76.
3. Герасимова Т.В. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією / Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1, Т. 30. – С. 76–79.
4. Гурженко Ю.Н. Терапия воспалительных заболеваний мужских половых органов хламидийной этиологии с использованием препарата Протефлазид / Ю.Н. Гурженко, П.М. Клименко, А.С. Федорук // Здоровье мужчины. – 2010. – № 4. – С. 48–51.
5. Інтерферономодулююча та апоптозомодулююча активність препарату Протефлазид / М.П. Залевич, С.Т. Дюдюк, С.Л. Рыбалко та ін. // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – № 6, Т. 2. – С. 281–284.
6. Нагорний А.Є. Індукція ендогенних інтерферонів в лікуванні хронічного резистентного хламідіозу / А.Є. Нагорний // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 3, Т. 49. – С. 11–18
7. Оценка эффективности использования Протефлазида в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий у женщин / О.В. Ромашенко, А.В. Руденко, С.Л. Рыбалко та ін. // Здоровье мужчин. – № 4, Т. 7. – 2003. – С. 19–22.
8. Панасюк Є.Л. Етіопатогенетична терапія гепесвірусної інфекції із застосуванням Протефлазиду: Дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Є.Л. Панасюк. – К., 2007. – С. 159.
9. Рыбалко С.Л. Отчет Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазид / С.Л. Рыбалко. – К., ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского, 2010. – С. 34–45.

Статья поступила в редакцию 17.09.2013

# ПРОТЕФЛАЗІД®

- Препарат прямої противірусної дії широкого спектру
- Нормалізує синтез ендогенних  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів без розвитку рефрактерності імунної системи
- Не чинить токсичної, мутагенної, тератогенної та канцерогенної дії
- Клінічний досвід застосування препарату у II та III триместрах вагітності і в період годування груддю негативного впливу не виявив



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

#### **Протефлазид\***

**Склад:**  
діючі речовини: 1 мл містить рідкий екстракт (1:1) одержаний із суміші трави Щучки дернистої (Herba Calamagrostis epigeios L.) та трави Війника наземного (Herba Deschampsia caespitosa L.), який містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту; допоміжні речовини: етанол 96 %.

**Код АТС J05A X. Противірусні засоби прямої дії.**

#### **Показання.**

Препарат показаний:  
– для лікування вірусних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів (герпетична екзема, герпетичний везикулярний дерматит, герпетичний гінгівостоматит та фаринготонзиліт, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетичне захворювання очей, генітальний герпес);  
– для лікування опізувального герпесу (*Herpes zoster*);

– для лікування інфекцій, спричинених вірусом герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр) – гострої та хронічної активної форми;  
– для лікування інфекції, спричиненої вірусом герпесу 5-го типу (цитомегаловірус);  
– у комплексному лікуванні гепатитів В та С;  
– для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреоплазми тощо), в тому числі папіломавірусної інфекції;  
– для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ;  
– у комплексному лікуванні ВІЛ-інфекції та СНІДу.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки.

#### **Побічні реакції.**

Застосування препарату, як правило, не викликає побічної дії. Спостерігалися поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при на-

явності даних симптомів необхідно приймати препарат через 1,5-2 години після їди). Можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38°C на 3-10-й день терапії препаратом. Алергічні реакції розвиваються рідко, головним чином у вигляді еритематозних висипань. У поодиноких випадках можливий головний біль. Ці явища зникали після корекції дози та режиму прийому препарату. При лікуванні вірусних гепатитів у 10-15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше – рівня білірубіну). У пацієнтів з хронічним гастроуденітом можливе загострення гастроуденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). Іноді може виникнути головний біль, загальна слабкість. При місцевому застосуванні Протефлазиду можлива поява відчуття печіння, свербіжу; сухості шкіри, які зникають після зменшення концентрації препарату.

Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей. Відбувається за рецептом. Р.П. №14/4220/01/01 від 01.03.2011 № 113. Розробник – ТОВ «НБК «Екофарм».

Силу природи – на благо народу



# Возможности применения растительного препарата на основе экстракта *Vitex agnus castus* при патологии молочных желез: известные факты и новые сведения

**И.И. Баранов**

РМЖ. 06 июля 2012 г, № 17

Мастопатию диагностируют более чем у 60–80% женщин детородного возраста. Сочетание заболеваний женских половых органов и дисгормональной мастопатии встречается у 80–95% гинекологических пациенток. Известно, что нормальное функционирование молочной железы (МЖ) зависит от адекватного соотношения концентраций эстрадиола и прогестерона в ее тканях. Нарушение этого соотношения изначально приводит к развитию функциональных, а в дальнейшем – и морфологических изменений, причем ведущая роль в возникновении фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) принадлежит не столько абсолютному повышению уровня эстрогенов, сколько относительной гиперэстрогении, возникающей вследствие недостатка продукции прогестерона в течение второй фазы менструального цикла. Гормональный дисбаланс, выражающийся дефицитом прогестерона, вызывает морфофункциональную перестройку МЖ и сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а избыточная пролиферация эпителия протоков, приводящая к развитию их обструкции, при сохраненной секреции в альвеолах обуславливает увеличение альвеол и возникновение кистозных полостей [22].

В большинстве случаев современные женщины рассматривают проявления мастопатии (масталгию, мастодинию) как нежелательное явление, помеху в повседневной жизни. Примерно 15% женщин, страдающих масталгией, нуждаются в проведении терапии, направленной на уменьшение боли. Прежде всего, пациентки стараются прибегать к таким щадящим формам лечения, как акупунктура, гомеопатия или фитотерапия. В последние годы в области гинекологической эндокринологии широкое применение получают экстракты из плодов Витекса священного (*Vitex agnus castus*) [1]. В данной статье сделана попытка обобщить отечественный и зарубежный опыт применения данного фитопрепарата при патологии МЖ.

Более 2/3 женщин репродуктивного возраста отмечают наличие боли в МЖ. Из них примерно у 2/3 женщин данная боль связана с менструальным циклом (циклическая масталгия). Наиболее часто боль, чувство тяжести в МЖ отмечаются во вторую фазу менструального цикла и расцениваются как один из ведущих симптомов предменструального синдрома (ПМС).

Возникновение масталгии и мастодинии многие авторы связывают со скрытой формой гиперпролактинемии, при которой, как правило, нет органического поражения гипофиза, а повышение уровня пролактина во вторую фазу менструального цикла объясняется недостаточностью допаминергического ингибирования [2, 3]. Повышение концентрации пролактина способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона, а также антидиуретическому действию вазопрессина, вызывает задержку жидкости и электролитов в МЖ и, как результат, их болезненность и напряжение [4].

Пролактин является стрессовым гормоном, при этом у некоторых женщин, у которых происходит чрезмерный вы-

брос пролактина в стрессовых ситуациях, особенно при их частом повторении, может сформироваться перманентная гиперпролактинемия. Данное состояние также часто ассоциируется с чрезмерной секрецией пролактина в фазе глубокого сна. У пациенток с латентной гиперпролактинемией часто наблюдается недостаточность *corpus luteum*, что может послужить причиной бесплодия.

У трети женщин масталгия не носит циклического характера [5] и может возникать во время беременности, как результат травмы, мастита, тромбоза, кисты, предопухолевого и опухолевого процессов, однако лишь небольшая часть масталгий объясняется этими состояниями [6, 7]. Не связанная с менструальным циклом масталгия может наблюдаться при приеме целого ряда лекарственных средств, в частности антидепрессантов, спиронолактона, метилдопа, резерпина, кетоконазола, метронидазола, а также при гормональной терапии гестагенами, кломифеном и другими препаратами [8]. Комбинированные гормональные контрацептивы также могут вызывать боль в МЖ, особенно в первые месяцы приема. Проведенные исследования показали, что прием гормональных контрацептивов приводит к достоверному повышению секреции пролактина и его уровня в сыворотке крови у здоровых женщин, что в большей степени связано с действием эстрогенового компонента. Эстрогены (как эндогенные, так и синтетические) ингибируют активность тирозингидроксилазы, приводя к уменьшению продукции эндогенного дофамина и увеличению секреции пролактина, они активизируют экспрессию гена, отвечающего за синтез пролактина, сенсибилизируют лактотрофы к стимулирующим влияниям других пролактин-релизинг-факторов, например к гонадотропин-релизинг-гормону [2, 3]. Повышение уровня пролактина, приводящее к возникновению масталгии и мастодинии, наблюдается как при приеме высокодозированных, так и низкодозированных комбинированных пероральных контрацептивов [9]. Боль в МЖ отмечают 16–32% женщин, получающих заместительную гормональную терапию [8].

Для уменьшения болевых ощущений женщинам рекомендуют использовать поддерживающее белье, специальную диету с пониженным содержанием жира, растительные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Интересно, что некоторые авторы не признают действенными ставшие уже традиционными рекомендации по ограничению кофеина и приему витамина Е, а также пищевых добавок, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты [10]. При отсутствии эффекта назначают гормональные препараты (тамоксифен, даназол).

Связь гиперпролактинемии с болезненностью МЖ является патогенетическим обоснованием для применения допаминергических препаратов в лечении данного состояния. Так, эффективность бромкриптина в лечении циклической масталгии подтверждена рядом клинических исследований



[11]. Однако возникающие побочные эффекты ограничивают применение указанных препаратов.

Допаминергической, пролактиноингибирующей и, как установлено в последние годы, некоторой опиоидергической активностью обладает ряд веществ, выделенных из растения *Vitex agnus castus* (VAC), связывающих соответственно допаминовые D2-рецепторы гипофиза и некоторые опиоидные рецепторы [12]. При этом, если о допаминергической активности VAC известно достаточно давно – около 20 лет [26], то интенсивное изучение его опиоидергической активности началось относительно недавно. На данный момент в опытах установлено, что в экстракте VAC содержатся вещества, активирующие  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидные рецепторы [27].

Еще в Древней Греции VAC применяли для лечения гинекологических заболеваний [28]. В наше время препараты на основе VAC с успехом используют для лечения ПМС, нарушений менструального цикла, а также мастопатии и мастодинии. Данные препараты являются водно-спиртовыми экстрактами зрелых плодов VAC, они были подробнейшим образом изучены в ходе многочисленных экспериментов на животных и в клинических исследованиях. Предполагается, что именно допаминергическая и, возможно, опиоидергическая активность препаратов VAC лежит в основе их терапевтических эффектов.

Экстракт VAC является основным действующим веществом препарата Мастодион, применяемого для лечения как циклической, так не связанной с менструальным циклом масталгии, мастопатии и ПМС.

В ходе проведения двух крупных двойных слепых контролируемых при помощи плацебо клинических исследований М. Halaska и соавторы (1998), W. Wutke и соавторы (2003) смогли статистически достоверно подтвердить терапевтическую эффективность Мастодиона при лечении предменструальной мастодинии. Было показано, что уменьшение предменструальной мастодинии происходило одновременно со значительным снижением уровня пролактина в сыворотке крови примерно на 20–30% от исходных значений [13, 14, 16].

При сравнении эффективности экстракта VAC и синтетического дофаминергического препарата (бромкриптин) было установлено, что при сопоставимом уровне снижения интенсивности масталгии VAC обладал значительно лучшей переносимостью, в то время как у 12% пациентов, принимавших бромкриптин, развились побочные эффекты [29].

Таким образом, препарат Мастодион, изготовленный на основе VAC, является эффективным средством лечения циклической масталгии. В случае, если все же у пациентки не произошло изменения состояния на фоне лечения VAC, необходимо рассмотреть возможность альтернативной терапии [18]. В клинической практике у 92% пациенток с циклической масталгией после проведения терапии жалобы исчезают [17].

Нециклическая масталгия хуже поддается лечению и почти в половине случаев не исчезает спонтанно, что может быть причиной отказа от приема гормональных контрацептивов или препаратов для заместительной гормональной терапии [19]. Разнообразные по длительности, характеру интенсивности боли в МЖ оказывают неблагоприятное влияние на активность женщины и качество ее жизни, что является основанием для проведения лечения.

Несмотря на отсутствие доказанной эффективности, терапию рекомендуют начинать с коррекции диеты: ограничение потребления жиров до 15% от суточной калорийности, увеличение потребления пищевых волокон до 30 г/сут и введение в рацион соевых продуктов [20].

Эффективность препаратов на основе VAC в лечении нециклической масталгии была подтверждена в клинических исследованиях.

В.Н. Прилепской и А.В. Лединой (2010) было проведено исследование, целью которого явилось изучение эффективности препарата Мастодион для купирования масталгии, обусловленной применением КОК [21]. Авторы исходили из того, что Мастодион способен снять ощущение напряжения и болезненности в МЖ быстрее, чем проходит период адаптации к экзогенным гормонам. В исследование были включены 50 пациенток, принимавших КОК с контрацептивной целью и обратившихся по поводу возникшей на фоне их приема масталгии.

Методом случайной рандомизации пациентки были разделены на две группы. В основную группу были включены 30 женщин, которым в связи с возникшей на фоне приема КОК масталгией был назначен Мастодион, группу сравнения составили 20 женщин, получавших витамины.

В ходе исследования снижение интенсивности боли происходило достоверно быстрее в группе пациенток, принимавших Мастодион. В то же время при проведении биохимических исследований было выявлено, что в этой группе уровень пролактина был статистически значимо ниже по сравнению с пациентками контрольной группы. На фоне приема препарата побочных эффектов не наблюдали.

На основании проведенного исследования был сделан вывод, что препарат Мастодион может быть рекомендован для лечения масталгии, возникающей на фоне приема КОК, без отмены гормонального контрацептива.

В ряде научных работ доказана эффективность применения Мастодиона при терапии диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (ДФКМ).

В Московском маммологическом диспансере была проанализирована эффективность использования препарата для лечения пациенток с различными формами мастопатии, а также ПМС, сопровождающимися и не сопровождающимися нарушениями менструальной функции. Всего было обследовано 1836 больных со сроками наблюдения от 8 мес до 1,5–2 лет. Из них фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) была выявлена у 1472 (80,2%) пациенток, мастопатия с наличием небольших заполненных кист – у 77 (4,2%), мастодиния без выраженных дегенеративных изменений тканей – у 287 (15,6%) женщин. Подавляющее большинство обследованных женщин предъявляли жалобы на боль, чувство нагрубания, тяжести в МЖ, возникавшие за несколько дней до менструации или начиная с середины цикла, увеличение объема, плотности тканей. Всем больным назначали лечение Мастодионом – 2 курса по 3 мес каждый с интервалом 1–2 мес. Оценка результатов лечения основывалась на субъективных ощущениях пациенток, данных клинического, УЗ- и рентгенологического обследования.

Хорошие результаты были получены при лечении Мастодионом диффузных форм мастопатии и ПМС в изолированном и сочетанном с мастопатией вариантах. Так, из 1472 больных с мастопатией значительное облегчение почувствовали 1064 (72,3%) пациентки, 397 женщин изменений в своем состоянии не отметили, и лишь у 11 больных наблюдалось усиление жалоб. При клиническом обследовании было зарегистрировано снижение плотности железисто-фиброзных структур, уменьшение, а в некоторых случаях – прекращение молозивных выделений из сосков при надавливании. Интересные результаты получены при динамическом радиотермографическом обследовании, в ходе проведения которого наблюдалось снижение термального градиента после курса терапии, свидетельствующее о затухании воспалительных и пролиферативных процессов, причем даже у больных, субъективно не отметивших улучшения [1,30].

Л.С. Сотникова и соавторы в своих исследованиях (Томск, 2010, 2011) не только провели оценку клинической эффективности Мастодиона при терапии диффузной ФКБ

МЖ, но и определили характер действия Мастодинона на функциональное состояние вегетативной нервной системы [23–25]. В этих работах дана оценка действия Мастодинона на показатели гормонального статуса, соотношение метаболитов эстрогенов, являющихся биомаркерами степени пролиферативного ответа гормончувствительных органов и тканей, на продукцию основных цитокинов, отражающих состояние спонтанных апоптотических реакций.

Материал исследования составили 670 женщин (520 – основная группа, 150 – группа сравнения) с документально подтвержденным диагнозом «диффузная ФКБ МЖ». Длительность лечения Мастодиноном составила 12 нед.

Авторы сделали два важных вывода:

1. Мастодинон обладает комплексным действием при терапии диффузной ФКБ:

– нормализует функциональное состояние вегетативной нервной системы;

– устраняет надпочечниковую дисфункцию за счет нормализации уровней АКТГ и кортизола;

– нормализует метаболизм эстрогенов за счет повышения продукции 2-гидроксиэстрона и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ ОНЕ1;

– повышает продукцию лимфоцитами IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза;

– снижает продукцию TNF $\alpha$ , стимулирующего пролиферативные процессы.

2. За счет выявленного комплексного механизма действия при дисгормональной патологии МЖ Мастодинон можно рекомендовать как «терапию прикрытия» при первых месяцах приема КОК, начале применения заместительной гормональной терапии, реабилитации после проведения вспомогательных репродуктивных технологий (стимуляция суперовуляции) при бесплодии.

Помимо эффективности подробнейшим образом исследована безопасность препаратов на основе VAS, в том числе собраны и проанализированы данные о побочных эффектах, связанных с их применением [15]. Авторы пришли к выводу, что препараты на основе VAS, предназначенные для лечения предменструальной симптоматики, мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии, не вызывают заметного побочного действия.

Таким образом, для обоснованного применения фитопрепаратов на основе VAS имеется серьезная научная база и, суммируя результаты приведенных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности и безопасности экстракта VAS, который является основным действующим компонентом препарата Мастодинон, в лечении целого ряда патологических состояний МЖ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Применение Мастодинона при различных формах мастопатии // Маммология/Гинекология. – 2010. – № 3. – С. 1–5.  
 2. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 42–44.  
 3. Прилепская В.Н., Волобуев А.И., Швецова О.Б. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 20–24.  
 4. Aydin Y., Atis A., Kaleli S. et al. Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 150 (2). – P. 203–206. Epub 2010 Mar 4.  
 5. Davies E.L., Gateley C.A., Miers M., Mansel R.E. The long-term course of mastalgia // J.R. Soc. Med. – 1998. – Vol. 91. – P. 462–464.

6. Smith R.L., Pruthi S., Fitzpatrick L.A. Evaluation and management of breast pain // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79 (3). – P. 353–372.  
 7. Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G., Kahn K. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. – 2005. – Vol. 50 (12). – P. 933–939.  
 8. Davies G.C., Huster W.J., Lu Y. et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene // Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 93. – P. 558–565.  
 9. Ismail M.S., Serour G.I., Torsten U. Elevated serum prolactin level with high-dose estrogen contraceptive pills // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 1998. – Vol. 3 (1). – P. 45–50.  
 10. Rosolowich V., Saettler E. et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC). Mastalgia // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2006. – Vol. 28 (1). – P. 49–71; quiz 58–60, 72–4.  
 11. Kilicdag E.B. et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. // Intl. J. Gyn&Ob. – 2004. – Vol. 85. – P. 292–293.  
 12. Milewicz A., Gejdel E., Sworen H. et al. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study Arzneimittelforschung. – 1993. – Vol. 43 (7). – P. 752–756.  
 13. Halaska M., Raus K., Beles P. [Treatment of cyclical mastodynia using an extract of Vitex agnus castus: results of a double-blind comparison with a placebo] // Ceska Gynecol. – 1998. – Vol. 63. – P. 388–392.  
 14. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications // Phytomed. – 2003. – Vol. 10. – P. 348–357.  
 15. Daniele C., Thompson Coon J., Pittler M.H., Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events // Drug. Saf. – 2005. – Vol. 28. – P. 319–332.  
 16. Халашка М., Белес П., Горков К., Сиедер К. Лечение циклической масталгии раствором, содержащим экстракт плодов Авраамова дерева (Vitex agnus castus): результаты плацебо-контролируемого двойного слепого исследования // The Breast. – 1999. – № 8. – С. 175–181.  
 17. Millett A.V., Dirbas F.M. Clinical management of breast pain: a review // Obstet. Gynecol. Surv. – 2002. – Vol. 57. – P. 451–461.  
 18. Prilepskaya V.N. et al. Vitex agnus castus: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome // Maturitas. – 2006. – Vol. 55s (suppl. 1). – Nov. 1. – s55–s63.  
 19. BeLieu R.M. Mastodynia // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 1994. – Vol. 21 (3). – P. 461–477.  
 20. Horner N.K., Lampe J.W. Potential mechanisms of diet therapy for fibrocystic breast conditions show inadequate evidence of effectiveness // J. Am. Diet. Assoc. – 2000. – Vol. 100. – P. 1368–1380.  
 21. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Эффективность лечения масталгии, обусловленной приемом КОК, препаратами экстракта Vitex Agnus Castus. 22. Manse R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity. In: Benign disorders and diseases of the breast. – Elsevier, 2009. – P. 107–139.  
 23. Сотникова Л.С. и соавт. Сочетание доброкачественной дисплазии молочных желез с вегетативной дисфункцией // Сибирский мед. журнал. – 2010. – № 4. – С. 94–96.  
 24. Сотникова Л.С. и соавт. Состояние гормонального статуса при доброкачественной дисплазии молочных желез / Сибирский мед. журнал. – 2010. – № 4. – С. 105–108.  
 25. Сотникова Л.С. и соавт. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. – 2011. – № 1. – С. 342–346.  
 26. Sliutz G., Speiser P., Schultz A.M. et al. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells // Horm. Metab. Res. – 1993. – Vol. 25 (5). – P. 253–255.  
 27. Webster D.E., Lu J., Chen S.N. et al. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: implication for its use in PMS // J. Ethnopharmacol. – 2006. – Vol. 30; 106 (2). – P. 216–221.  
 28. Christie S., Walker A.F. Vitex agnus-castus L.: (1) A review of its traditional and modern therapeutic use. (2) Current use from a survey of practitioners // Eur. J. Herbal. Med. – 1998. – Vol. 3. – P. 29.  
 29. Kilicdag E.B., Tarim E., Bagis T. et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // Intl. J. Gynaecol. Obstet. – 2004. – Vol. 85 (3). – P. 292–293.  
 30. Бурдина Л.М. Лечение заболеваемости молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом // Леч. врач. – 1999. – № 8. – С. 13–16.

# Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома

**А.В. Ледина, В.Н. Прилепская**

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

Опубликовано в журнале: «Акушерство и гинекология», № 7–1/2011, с. 101–108

**Цель исследования** – провести оценку эффективности, переносимости и безопасности изофлавоноидов сои для лечения вазомоторных и эмоционально-вегетативных проявлений климактерического синдрома (КС) с изучением влияния изофлавонов на липидный спектр крови. **Препарат**, содержащий 40 мг изофлавонов сои, назначали 2 раза в день в течение 3 мес 40 женщинам с КС. **Эффективность препарата**, по данным дневников, составила 62,5%, по субъективной оценке пациенток – 85% при отсутствии серьезных неблагоприятных эффектов. **Анализ липидного спектра сыворотки крови** показал снижение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности и повышение уровня липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, а также некоторое снижение индекса атерогенности. **Таким образом, изофлавоноиды сои являются эффективными, приемлемыми и безопасными препаратами для лечения КС.**

**Ключевые слова:** климактерический синдром, флавоноиды, изофлавоны сои.

Из лекарственных растений, применяемых в традиционной медицине на протяжении длительного времени, выделено большое количество активных веществ. Это послужило поводом для их активного изучения, а также промышленного производства синтетических аналогов биологически активных компонентов растений. Широко известными и распространенными примерами природных биологически активных веществ являются сердечные гликозиды, хинин, винкристин, атропин, кокаин, эрготамин и целый ряд других лекарственных препаратов, которые имеют растительное происхождение.

Углубленное изучение механизма действия различных растений и их компонентов, влияния этих веществ на различные ткани, органы и системы, исследование эффективности и безопасности при лечении патологических процессов проводятся во многих научных учреждениях мира, что значительно повышает уровень достоверности результатов фитомедицины.

Основными активными составляющими растительных препаратов являются органические вещества: углеводы (крахмал, сахара), безазотистые основания (гликозиды, лигнин, целлюлоза, эфирные масла, танины), азотсодержащие соединения (аминокислоты, амины, холин, пурины, алкалоиды), микроэлементы (железо, кальций, магний, калий, натрий, марганец, силиций, хлор) и другие вещества.

В настоящее время значительный интерес для медицины представляют флавоноиды – естественные полифенольные бензогаммапириновые компоненты, которые входят в состав многих растений [11, 22, 37, 39]. Играя важную роль в биологических процессах растений, они отвечают за яркую окраску цветов и фруктов [12, 20], регулируют процессы размножения [40] и роста растений, входят в состав УФ-фильтров [20].

Благоприятное влияние богатых флавоноидами продуктов на здоровье человека было известно значительно раньше, чем эти соединения были выделены как активные составляющие растений [33]. Дополнительным импульсом к

исследованию флавоноидов послужило открытие в начале 90-х годов прошлого века французского парадокса: у жителей Средиземноморья, употребляющих большое количество жирной пищи, которая способна вызывать раннее развитие сердечной патологии, наблюдается низкая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что связывается с традиционно высоким потреблением красного вина [13, 16, 35].

По данным разных авторов, из растений выделено от 4000 до 5000 и даже 8000 видов флавоноидов, которые в зависимости от структуры подразделяются на 10–13 классов [7, 21, 24, 38]. Различия в строении гетероциклического кольца С в структуре полифенолов дают начало классам флавонолов, флавонов, катехинов, флаванолов, антоцианов и изофлавонов, которые считаются основными [33].

В многочисленных экспериментальных исследованиях было установлено, что флавоноиды могут как ингибировать, так и стимулировать большое количество ферментных систем, включенных в важнейшие пути регулирования пролиферации и деления клеток, гормональную функцию, детоксикацию и воспалительный ответ. Выявлено и продолжает изучаться антиоксидантное, антиканцерогенное действие флавоноидов, а также их влияние на иммунную систему [30]. Установлено, что флавоноиды способны тормозить развитие, а также уничтожать многие бактериальные штаммы, ингибировать вирусные ферменты, например обратную транскриптазу и протеазу, способны вызывать повреждение некоторых патогенных простейших. При этом токсическое действие флавоноидов на клетки человека является незначительным [20].

Флавоноиды, выделенные из соевых бобов, красного клевера, орехов, зерен и некоторых других растений, относят к группе фитоэстрогенов в связи со структурным сходством их молекул с молекулой эстрадиола. Выделено несколько классов фитоэстрогенов, основными из которых считаются изофлавоны (большое количество их найдено в сое, красном клевере, цимицифуге), лигнаны (обнаружены в наружном слое зерен пшеницы, ржи и риса, семенах льна, в орехах, в некоторых ягодах, фруктах и овощах) и куместаны (содержатся в соевых бобах, люцерне). Наиболее перспективными в связи с высоким содержанием флавоноидов являются соевые бобы. В 1 г соевого белка содержится до 1–2 мг изофлавоноидов, из которых примерно 60% генистеина, 30% даидзенина и 10% других изофлавонов.

Первоначальный интерес к соевым бобам был связан с тем, что добавление сои в корм животным приводило к значительному увеличению их массы, что предположительно было связано с эстрогенным действием активных компонентов бобов [6]. Y. Folman и соавторы в экспериментальных моделях на мышах подтвердили, что выделенные из сои изофлавоноиды обладают слабой эстрогенной активностью [18]. S.I. Makela и соавторы установили, что данные соединения оказывают двоякое биологическое действие: антиэстрогенное – при повышенном исходном уровне эстрогенов, например у женщин в перименопаузе, и проэстрогенное при низком уровне гормонов, например в постменопаузе [28]. Эстрогенный эффект этих соединений объясняется не-



Дневник пациентки для оценки симптомов КС

| Симптомы КС/Дата                          | Неделя    |    |    |    |    |    |    | Неделя    |    |    |    |    |    |  |
|---|-----------|----|----|----|----|----|----|-----------|----|----|----|----|----|--|
|   | х         | х  | х  | х  | х  | х  | х  | х         | х  | х  | х  | х  | х  |  |
| Приливы жара                              | 3         | 3  | 3  | 3  | 2  | 3  | 3  | 3         | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  |  |
| Бессонница                                | 3         | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 3         | 2  | 3  | 3  | 2  | 3  |  |
| Головная боль                             | 2         | 2  | 1  | 1  | 2  | 1  | 0  | 0         | 1  | 0  | 1  | 1  | 2  |  |
| Парестезии                                | 1         | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1         | 2  | 1  | 1  | 1  | 2  |  |
| Нервозность                               | 3         | 2  | 2  | 2  | 3  | 3  | 2  | 1         | 2  | 1  | 2  | 3  | 3  |  |
| Пониженное настроение                     | 3         | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 3  | 2         | 2  | 2  | 2  | 3  | 3  |  |
| Головокружение                            | 2         | 2  | 1  | 2  | 1  | 1  | 2  | 2         | 1  | 1  | 2  | 2  | 3  |  |
| Утомляемость                              | 3         | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 3  | 3         | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  |  |
| Артралгии                                 | 1         | 0  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  | 2         | 2  | 2  | 1  | 2  | 1  |  |
| Сердцебиение                              | 2         | 2  | 3  | 2  | 2  | 2  | 3  | 3         | 2  | 3  | 2  | 2  | 1  |  |
| Ползание мурашек                          | 2         | 2  | 1  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2         | 1  | 2  | 2  | 1  | 2  |  |
| Всего за сутки                            | 25        | 23 | 22 | 23 | 21 | 19 | 22 | 22        | 20 | 21 | 22 | 23 | 26 |  |
| Артериальное давление                     |           |    |    |    |    |    |    |           |    |    |    |    |    |  |
| Средний индекс Куппермана за неделю       | 22,1±0,7  |    |    |    |    |    |    | 22,7±0,8  |    |    |    |    |    |  |
| Неблагоприятные эффекты                   | -         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -         | -  | -  | -  | -  | -  |  |
| Субъективная оценка в баллах (от 1 до 10) | 1         | 1  | 1  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2         | 3  | 2  | 3  | 2  | 3  |  |
| Суммарный балл за неделю                  | 10 баллов |    |    |    |    |    |    | 17 баллов |    |    |    |    |    |  |

сколькими биологическими механизмами их действия: они связываются с эстрогеновыми рецепторами (ER), преимущественно ER- $\alpha$  [3, 15, 26], а также оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, приводя к изменению секреции гормонов. В целом их действие сравнимо с эффектами селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов [17], в связи с чем изофлавоноиды нашли применение в лечении климактерического синдрома (КС).

Обладая слабой эстрогенной и антиэстрогенной активностью, изофлавоноиды связываются с эстрогеновыми рецепторами, которые являются потенциальными медиаторами, влияющими на возникновение горячих приливов в условиях дефицита эстрогенов [31]. Кроме того, изофлавоноиды сои обладают антиоксидантной активностью, а также способны ингибировать рост опухолевых клеток вследствие антоангиогенной и антипролиферативной активности [41], они, в частности, оказывают протективное действие в отношении рака молочной железы [10]. В экспериментальных условиях было выявлено, что протективное действие в отношении рака молочной железы может появляться даже в том случае, если соевые продукты и препараты принимали в пременопаузальном возрасте [27]. S.M. Potter и соавторы [34], Y.M. Chen и соавторы [9] установили положительное влияние изофлавонов на костную ткань. Так, употребление 40 мг соевого белка в сутки на протяжении 6 мес приводит к достоверному повышению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе. Кардиопротективный эффект этих соединений связан с положительным действием на липидный профиль крови [18, 29]. Прием изофлавоноидов способствует снижению артериального давления [36], положительно влияет на эндотелиальную функцию, настроение [8], массу тела и индекс массы тела [5]. Кроме того, согласно результатам SOPHIA-исследования, изофлавоноиды значительно улучшают вербальную память [25], а также способствуют предотвращению старения кожи [4].

Поэтому обоснованным является то, что во многих странах Европы и в США в последние годы значительно увеличилось число женщин, применяющих препараты на растительной основе, в частности, содержащие изофлавоноиды сои, для профилактики и лечения различных, в том числе гинекологических заболеваний: климактерического и предменструального синдромов, гиперпролактинемии и других патологических состояний. Такие препараты являются альтернативой медикаментозному лечению.

Хотя изофлавоны сои наиболее часто применяют для облегчения симптомов менопаузы, данные клинических исследований не позволяют сделать однозначного вывода об их эффективности при лечении КС. Сравнительный анализ многочисленных результатов затруднен в связи с тем, что в исследованиях препараты сои назначали по различным схемам, в разных лечебных дозах, при различной длительности и форме приема [23, 32].

Нами проведена оценка препарата, содержащего 40 мг изофлавонов сои, для лечения женщин с вазомоторными и эмоционально-вегетативными проявлениями КС.

**Цель исследования:** провести оценку эффективности, переносимости и безопасности изофлавонов сои (Иноклим) для лечения вазомоторных и эмоционально-вегетативных проявлений КС с изучением влияния изофлавонов на липидный спектр крови.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проспективным, открытым, не сравнительным. Под наблюдением находились 40 пациенток с КС, обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова. Возраст включенных в исследование женщин колебался от 45 до 56 лет, средний возраст составил 51,8±1,3 года.

Пациентки находились под наблюдением 4 мес, в течение которых ежедневно заполняли дневники. Визиты к вра-

Заболевания, перенесенные женщинами

| Перенесенные ранее болезни                | Число женщин (n=40) |      |
|---|---------------------|------|
|   | n                   | %    |
| Гипертоническая болезнь                   | 11                  | 27,5 |
| Хронический гастрит в стадии ремиссии     | 14                  | 35,0 |
| Хронический холецистит в стадии ремиссии  | 8                   | 20,0 |
| Оперативные вмешательства                 | 11                  | 27,5 |
| Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии | 5                   | 12,5 |
| Мочекаменная болезнь                      | 4                   | 10   |
| Болезни органов дыхания                   | 2                   | 5,0  |
| Стенокардия напряжения                    | 1                   | 2,5  |
| Аллергические реакции                     | 1                   | 2,5  |
| Кожные болезни                            | 2                   | 5,0  |

чу осуществлялись за 1 мес и непосредственно перед началом лечения, через 4, 8 и 12 нед лечения. Все изменения состояния за время наблюдения фиксировались в дневниках и медицинских документах, все неблагоприятные явления расценивались как осложнения или побочные эффекты и также заносились в дневник. Контроль за пациентками осуществлялся путем телефонных контактов, а также во время заключительного визита после окончания лечения.

В период набора с целью определения соответствия пациенток критериям включения/исключения все женщины прошли обследование, которое включало тщательный сбор анамнеза для оценки общего состояния здоровья и перенесенных заболеваний, общий осмотр, измерение артериального давления и пульса, гинекологическое, цитологическое, гормональное, клиническое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез. Клинически значимые отклонения от возрастных нормативных показателей не выявлены. По результатам биохимического исследования выявлены изменения липидного спектра крови, которые проявлялись в повышении уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижении уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Коэффициент атерогенности до лечения составил  $3,07 \pm 1,42$ .

В исследование были включены пациентки, которые соответствовали следующим критериям: возраст 45 лет и старше, наличие более 7 приливов в день и признаков КС при отсутствии менструаций по меньшей мере в течение 2 лет; без серьезной соматической патологии; получившие полную информацию о целях исследования и используемых препаратах.

Критерии исключения из исследования: прием в течение предыдущих 6 мес гормональных препаратов, нейролептиков и антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина; любое психиатрическое лечение; наличие эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, опухоль гипофиза); тяжелых хронических заболеваний; эндометриоза, миомы матки с узлами более 3 см в диаметре, патологии или подозрения на патологию эндометрия; заболеваний молочных желез; предшествующее началу исследования хирургическое лечение, любое лечение КС в период набора.

В процессе наблюдения все пациентки заполняли дневники (табл. 1) для оценки тяжести КС и эффективности препаратов через 4, 8 и 12 нед лечения в сравнении с соответствующими исходными показателями, отмечали возникшие побочные реакции и проводили оценку эффективности препарата по субъективным ощущениям.

Эффективность лечения определялась по изменению индекса Куппермана, частоты горячих приливов и улучшению самочувствия больных, положительному влиянию на липидный спектр крови.

Для определения тяжести КС суммировали результаты 11 симптомов, указанных в дневнике, в баллах за неделю до лечения, показатели 4, 8 и 12-й недель лечения. Средний суммарный показатель этих 7 дней, рассчитанный до начала лечения и на 12-й неделе приема препаратов, был взят для сравнения и оценки результатов лечения.

Кроме того, проводили анализ субъективной оценки эффективности, приемлемости препарата и его безопасности. Всем пациенткам, включенным в исследование, был назначен препарат, содержащий 40 мг/сут изофлавонов сои, по 2 таблетки в день, при этом лечение проводили на фоне гипохолестериновой диеты. Длительность лечения составила 3 мес.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период набора для предварительного определения соответствия критериям включения/исключения были опрошены 54 пациентки, из которых 9 женщин не вошли в исследование в связи с несоответствием критериям включения/исключения и 4 пациентки отказались от лечения по разным причинам.

Из анамнеза выяснено, что 11 женщин страдали гипертонической болезнью с эпизодическим повышением артериального давления до 185/110 мм рт.ст., 14 женщин – хроническим гастритом в стадии ремиссии, 8 – хроническим холециститом в стадии ремиссии, у 4 женщин анамнез был отягощен мочекаменной болезнью и у 5 – хроническим пиелонефритом. На болезни органов дыхания (пневмония, бронхит, бронхиальная астма), перенесенные ранее, указывали 2 женщины, на стенокардию – 1, на аллергические реакции в виде крапивницы и кожные заболевания (нейродермит, псориаз) – 2 женщины. Оперативные вмешательства (тонзиллэктомия, аппендэктомия, холецистэктомия) были у 11 женщин (табл. 2).

Уровень систолического артериального давления у обследованных пациенток до лечения колебался от 120 до 185 мм рт.ст., диастолического артериального давления – от 80 до 110 мм рт.ст., при этом средний уровень артериального давления был  $155/100 \pm 8,2/5,9$  мм рт.ст.

Уровни гормонов были в пределах возрастной нормы: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)  $85,05 \pm 17,6$  МЕ/л, эстрадиол  $28,3 \pm 8,7$  пмоль/л. Цитологические мазки по Папа-

Частота горячих приливов в процессе лечения (n=40)

| Количество приливов в день | До лечения |      | Через 4 нед |      | Через 8 нед |       | Через 12 нед |       |
|----------------------------|------------|------|-------------|------|-------------|-------|--------------|-------|
|                            | Абс. число | %    | Абс. число  | %    | Абс. число  | %     | Абс. число   | %     |
| 15-20                      | 13         | 32,5 | 11          | 27,5 | 3           | 7,5*  | 2            | 5,0*  |
| 10-15                      | 18         | 45,0 | 14          | 35,0 | 10          | 25,0  | 6            | 15,0* |
| 7-10                       | 9          | 22,5 | 12          | 30,0 | 11          | 27,5  | 7            | 17,5  |
| Отсутствуют или слабые     | -          | -    | 3           | 7,5  | 16          | 40,0* | 25           | 62,5* |

\* Статистически значимые различия по сравнению с исходными данными (p<0,05).

Нарушения сна до и после лечения

| Нарушение сна | Число женщин (n=40) |      |               |       |
|---------------|---------------------|------|---------------|-------|
|               | до лечения          |      | после лечения |       |
|               | Абс. число          | %    | Абс. число    | %     |
| Выраженное    | 14                  | 35,0 | 2             | 5,0*  |
| Умеренное     | 13                  | 32,5 | 9             | 22,5  |
| Всего         | 27                  | 67,5 | 11            | 27,5* |

\* Статистически значимые различия по сравнению с исходными данными (p<0,05).

николау соответствовали I, II типу. По данным ультразвукового исследования (с применением вагинального датчика), толщина эндометрия у женщин с интактной маткой в среднем составляла 0,34±0,08 см (от 1 до 5 мм), что соответствовало норме. Повторное ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось после лечения.

Индекс Купшпермана, представленный как средний суммарный за 7 дней, предшествовавших началу лечения, составил 23,2±0,3 балла.

При анализе жалоб наиболее частыми проявлениями КС были вазомоторные (приливы, потливость, головная боль и др.) и эмоционально-вегетативные (раздражительность, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности). Эти проявления КС наблюдались у всех 40 женщин. Обменно-эндокринные нарушения (повышение массы тела) выявлены у 13 (32,5%) женщин, при этом ИМТ составил 24,9±1,7 кг/м<sup>2</sup>. На расстройство функции кишечника (запоры) и дизурические расстройства жаловались 5 (12,5%) пациенток.

Эффективность Иноклима оценивалась по следующим критериям: исчезновение или значительное уменьшение интенсивности симптомов КС, уменьшение коэффициента атерогенности, улучшение самочувствия на основе субъективной оценки пациенток; безопасность – по наличию неблагоприятных и побочных эффектов.

При обращении пациентки жаловались в основном на горячие приливы, нарушение сна, слабость, чувство тревоги. Перед началом лечения у 13 (32,5%) женщин приливы возникали более 15 раз в сутки, у 18 (45%) – 10–15 раз в сутки, у 9 (22,5%) пациенток – 7–10 раз в сутки (табл. 3).

Через 4 нед от начала терапии у 21 (52,5%) женщины на фоне применения изофлавонов сои улучшилось самочувствие, у 3 (7,5%) женщин исчезли жалобы на наличие горячих приливов или приливы были слабыми, не нарушающими общего самочувствия. 16 (40%) пациенток через 4 нед лечения по результатам анализа дневников не отметили значительного улучшения самочувствия, однако указали на уменьшение интенсивности приливов, особенно по ночам, и в связи с этим на улучшение сна. Через 8 нед умеренные приливы до 15 раз в сутки отме-

чались у 10 (25%) пациенток, реже 10 раз – у 11 (27,5%) пациенток. Приливы практически полностью исчезли у 16 (40%) женщин. К окончанию срока наблюдения (через 12 нед) у 6 (15%) женщин оставались умеренные приливы, которые возникали до 10–15 раз в сутки, у 7 (17,5%) – приливы до 10 раз в день. Двух женщин продолжали беспокоить частые приливы, плохой сон, раздражительность, которые значительно нарушали общее состояние. К окончанию лечения 25 (62,5%) пациенток практически перестали жаловаться на горячие приливы (см. табл. 3).

До лечения значительное нарушение сна различной степени выраженности отмечались у 27 женщин, что, как правило, было связано с возникающими по ночам горячими приливами, повышенной потливостью. При этом 14 (35%) пациенток жаловались на очень плохой, поверхностный сон с частыми пробуждениями; умеренное нарушение сна было у 13 (32,5%) женщин. К концу курса лечения только 9 (22,5%) пациенток жаловались на нарушения сна умеренной тяжести, у 2 женщин оставались значительные проблемы со сном (табл. 4).

Плохой сон, недосыпания, частые приливы были причиной повышенной усталости, слабости, снижения работоспособности у 31 (77,5%) женщины, при этом 8 (20%) женщин характеризовали это состояние как сильную слабость, приводящую к значительному снижению работоспособности, 9 (32,1%) – как постоянную и 14 (35%) – как умеренную слабость. К концу курса лечения 6 (15%) женщин указывали на наличие умеренной слабости, 34 (85%) женщины чувствовали себя удовлетворительно (табл. 5).

При оценке действия Иноклима через 3 мес 85% женщин дали ему положительную оценку, отметили значительное улучшение самочувствия, уменьшение интенсивности различных симптомов КС: уменьшение частоты и выраженности горячих приливов у 62,5%, нарушений сна у 40% пациенток, что привело к повышению трудоспособности у 85% наблюдаемых. Причем действие Иноклима стало проявляться с 3–4-й недели лечения. Индекс Купшпермана через 12 нед составил 17,9±1,2.



Таблица 5

Снижение работоспособности в динамике лечения

| Снижение работоспособности | Число женщин (n=40) |      |               |       |
|----------------------------|---------------------|------|---------------|-------|
|                            | до лечения          |      | после лечения |       |
|                            | Абс. число          | %    | Абс. число    | %     |
| Значительное               | 8                   | 20,0 | 0             | 0*    |
| Постоянное                 | 9                   | 32,1 | 6             | 15,0  |
| Умеренное                  | 14                  | 35,0 | 11            | 27,5  |
| Всего                      | 31                  | 77,5 | 17            | 42,5* |

\* Статистически значимые различия по сравнению с исходными данными (p<0,05).

Таблица 6

Изменение липидного спектра сыворотки крови в динамике лечения изофлавонами сои (ммоль/л)

| Показатель                | Норма    | До лечения               | Через 4 нед              | Через 12 нед             | p   |
|---------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Общий ХС                  | 3,1-5,2  | 5,46±0,82<br>(3,88-7,07) | 5,37±0,65<br>(3,52-6,76) | 4,88±0,51<br>(3,78-5,91) | p <sub>иск-4нед</sub> >0,05<br>p <sub>иск-12нед</sub> <0,001  |
| Триглицериды              | 0,7-2,25 | 0,99±0,44<br>(0,47-1,63) | 1,15±0,52<br>(0,53-1,30) | 0,91±0,65<br>(0,42-1,63) | p <sub>иск-4нед</sub> <0,001<br>p <sub>иск-12нед</sub> >0,05  |
| ХС ЛПВП                   | 1,4-1,8  | 1,41±0,21<br>(0,63-1,79) | 1,35±0,22<br>(1,27-2,16) | 1,62±0,18<br>(1,40-1,75) | p <sub>иск-4нед</sub> >0,05<br>p <sub>иск-12нед</sub> <0,001  |
| ХС ЛПНП                   | До 3,88  | 3,37±0,59<br>(2,04-4,94) | 3,29±0,42<br>(2,0-4,82)  | 3,06±0,37<br>(1,89-3,98) | p <sub>иск-4нед</sub> =0,08<br>p <sub>иск-12нед</sub> <0,01   |
| Коэффициент атерогенности | 3,0-3,9  | 3,07±1,42                | 2,03±0,84                | 2,05±0,41                | p <sub>иск-4нед</sub> <0,001<br>p <sub>иск-12нед</sub> <0,001 |

\* Статистически значимые различия по сравнению с исходными данными (p<0,05).

Неблагоприятное влияние дефицита эстрогенов в период менопаузы проявляется в возникновении гипертензии, кардиоваскулярной патологии, развитии остеопороза и других нарушений, при лечении которых заместительная гормональная терапия (ЗГТ) дает быстрый клинический эффект. Опубликованные результаты исследований свидетельствуют о ряде серьезных побочных эффектов при проведении ЗГТ, что сужает перечень показаний к назначению гормональной терапии и расширяет возможности применения нетрадиционной терапии.

Изофлавоны могут быть альтернативой ЗГТ при лечении дислипидемии, их положительное действие на липидный спектр крови подтверждено в исследованиях некоторых авторов [13, 32].

Нами проведено исследование липидного спектра крови в динамике лечения изофлавонами сои через 4 и 12 нед. Анализ результатов биохимического исследования показал, что у 14 (35%) женщин до лечения уровень общего ХС был выше нормы (>5,46 ммоль/л), у 8 (20%) женщин показатель находился на верхней границе нормы. Повышенный уровень ХС ЛПНП был у 9 (22,5%), у 6 (15%) женщин уровень ХС ЛПНП был на верхней границе нормы. До лечения уровень ХС ЛПВП был ниже возрастной нормы у 6 (15%) женщин. Коэффициент атерогенности до лечения в среднем составил 3,07±1,42 (табл. 6).

После лечения выявлены положительные изменения липидного спектра крови, которые проявлялись в снижении атерогенного потенциала: средний уровень общего ХС снизился с 5,46±0,82 до 4,88±0,51 ммоль/л, при этом превышения уровня ХС выше возрастной нормы не выявлено ни у одной женщины. Уровень ХС ЛПНП снизился с 3,37±0,59 до 3,06±0,37 ммоль/л. После 12 нед лечения незначительно повысился уровень ХС ЛПВП – с 1,41±0,21 до

1,62±0,18 ммоль/л. Коэффициент атерогенности после лечения составил 2,05±0,41 (см. табл. 6).

Безопасность препарата оценивалась по отсутствию его отрицательного воздействия на эндометрий, молочные железы. По результатам ультразвукового исследования до начала лечения толщина эндометрия составила в среднем 0,34±0,08 см (от 1 до 5 мм). При повторном ультразвуковом исследовании, проведенном сразу после окончания лечения, не установлено достоверного изменения данного показателя, толщина эндометрия составила 0,32±0,03 см (p>0,05). Не выявлено изменения структуры молочных желез по данным ультразвукового исследования в динамике лечения. При наблюдении во время лечения отмечена тенденция к стабилизации артериального давления, при этом уровни артериального давления в течение 8–12-й недели лечения не превышали 150/100 мм рт.ст. при исходном уровне 155/100 мм рт.ст.

Переносимость и безопасность препарата определяли по результатам оценки графы побочной симптоматики, которую заполняли пациентки в дневниках в течение 4 мес и которая включала описание нежелательных явлений, дату их начала, продолжительность, возможную связь с исследуемым препаратом, степень тяжести.

Побочные реакции при применении препаратов наблюдались у 2 (5%) пациенток. У одной из них отмечалась тошнота и у одной – кожный зуд, которые были расценены как незначительные, сами женщины с высокой степенью вероятности связывали возникновение данных проявлений с приемом препарата. Во время лечения у 3 пациенток на протяжении 3–5 дней были отмечены явления ОРЗ. Указанные проявления были расценены как незначительные неблагоприятные и не были связаны с приемом препаратов. Ни одна пациентка не прекратила досрочно лечение.

Таким образом, лечение КС является одним из наиболее обсуждаемых вопросов современной гинекологии. Это вызвано тем, что получившие широкое применение гормональные препараты, которые остаются основным методом лечения вазомоторных симптомов в пери- и постменопаузе [1, 2], с одной стороны, дают быстрый клинический эффект при лечении различных проявлений КС, с другой – не оправдали надежд при профилактике некоторых, в частности сосудистых, заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе, а при их применении был выявлен ряд неблагоприятных эффектов.

Проведенное исследование по оценке эффективности и безопасности изофлавонов сои при лечении КС показало, что на фоне лечения с высокой степенью достоверности ( $p < 0,005$ ) улучшается общее состояние пациенток, снижается выраженность психоэмоциональных и вегетососудистых расстройств. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, изучавших влияние изофлавонов на течение КС [24]. Исследование липидного спектра крови показало положительное действие флавоноидов на уровень ХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, а также коэффициент атерогенности, что является важным фактором в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе. При изучении безопасности препарата установлено, что его пероральный прием редко сопровождается неблагоприятными и побочными явлениями. Важный результат исследования – отсутствие значительного влияния фитоэстрогенов на эндометрий и изменений его толщины по результатам ультразвукового исследования. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных и российских ученых, изучавших влияние изофлавонов на течение КС.

Таким образом, флавоноиды являются важной группой препаратов для лечения и предотвращения ряда заболеваний, вызванных эстрогеновым дефицитом. Кроме того, изо-

флавоны способны оказывать ингибирующее действие на ангиогенез, канцерогенез и другие пролиферативные процессы. Хотя действие флавоноидов не является специфичным, а механизм действия является комплексным, эти натуральные компоненты имеют ряд преимуществ перед синтетическими, в том числе гормональными, препаратами. Во-первых, их можно включать в ежедневную диету. Во-вторых, они хорошо усваиваются не только в виде лекарственного препарата или биологически активной добавки, но и в качестве продукта питания. В-третьих, их употребление редко дает побочные эффекты; в-четвертых, они могут быть идеальными агентами для длительного применения в профилактике поздних проявлений КС. По нашему мнению, целесообразно дальнейшее изучение этой важной группы лекарственных средств.

### Bioactive components of plants and treatment for menopausal syndrome

A.V. Ledina, V.N. Prilepskaya

The investigation was undertaken to evaluate the efficacy, tolerability, and safety of soya isoflavonoids for the treatment of the vasomotor, emotional, and autonomic manifestations of the menopausal syndrome (MS), by studying the effect of isoflavones on the blood lipid spectrum. Forty women with MS were given the preparation containing 40 mg of soya isoflavones twice daily for 3 months. The efficacy of the drug was 62.5 and 85% according to diaries and subjective patient assessments, respectively, in the absence of serious adverse reactions. Analysis of the serum lipid spectrum indicated a decline in the levels of cholesterol and low-density lipoproteins, an increase in high-density lipoproteins, and a slight reduction in the atherogenicity index. Thus, soya isoflavonoids are effective, acceptable, and safe medicines to treat MS.

**Key words:** menopausal syndrome, flavonoids, soya isoflavones.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выхляева Е.М. Стратегия заместительной гормональной терапии при постменопаузальном синдроме. Гормональная коррекция системных изменений в менопаузе: Материалы симпозиума. 10.04.1997. – М.: «МИК», «Агар», 1997. – С. 22–34.
2. Руководство по климактерию // Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М.: МИА, 2001.
3. Abbas H.K. et al. // Macrocyclic trichothecenes are undetectable in kudzu (*Pueraria montana*) plants treated with a high-producing isolate of *Myrothecium verrucaria* // *Phytochemistry*. – 2001. – Vol. 58, № 2. – P. 269–276.
4. Accorsi-Neto A. et al. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 505–510.
5. Aubertin-Leheudre M. et al. Effect of 6 months of exercise and isoflavone supplementation on clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized, double-blind study // *Menopause*. – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 624–629.
6. Bradbury R.B., White D.E. Oestrogens and related substances in plants // *Vitam. and Horm.* – 1954. – Vol. 12. – P. 207–212.
7. Cao G. et al. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships // *Free Rad. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 22, № 5. – P. 749–776.
8. Casini M.L. et al. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study // *Fertil. and Steril.* – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 972–978.
9. Chen Y.M. et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4740–4747.
10. Dai Q. et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai // *Br. J. Cancer*. – 2001. – Vol. 85. – P. 372–378.
11. Das D.K. Naturally occurring flavonoids: Structure, chemistry, and high-performance liquid chromatography methods for separation and characterization // *Meth. Enzymol.* – 1994. – Vol. 234. – P. 410–420.
12. De Groot H., Rauven U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoid // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 249–255.
13. De Lorgeril M. et al. Mediterranean diet and the French paradox: two distantly biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54, № 3. – P. 503–515.
14. Demonty I. Role of isoflavones in the hypocholesterolemic effect of soy // *Nutr. Rev.* – 2003. – Vol. 61. – P. 189–203.
15. Farnsworth N.R. et al. Medicinal plants in therapy // *Bull. Wld Hlth Organ.* – 1985. – Vol. 63, № 6. – P. 965–981.
16. Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries // *BMJ*. – 2004. – Vol. 90. – P. 107–111.
17. Fitzpatrick L.A. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens: new therapies for the postmenopausal women // *Mayo Clin. Proc.* – 1999. – Vol. 74, № 6. – P. 601–607.
18. Folman Y, Pope G.S. The interaction in the immature mouse of potent oestrogens with coumestrol, genistein and other utero-vaginitropic compounds of low potency // *J. Endocrinol.* – 1966. – Vol. 34. – P. 215–225.
19. Goodman-Gruen D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women // *J. Nutr.* – 2001. – Vol. 131, № 4. – P. 1202–1206.
20. Havsteen B.H. The biochemistry and medical significance of flavonoids // *Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 96, № 2–3. – P. 67–202.
21. Iwashina T. Flavonoid function and activity to plants and other organisms // *Biol. Sci. Space*. – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 24–44.
22. Kinoshita T. et al. Construction of a novel database for flavonoids // *J. Med. Invest.* – 2005. – Vol. 52. – P. 291–292.
23. Krebs E.E. et al. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review // *Obstet. and Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 824–836.
24. Kris-Etherton P.M. et al. Bioactive compounds in foods: Their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 113, № 9B. – P. 71S–88S.
25. Kritiz-Silverstein D. et al. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study // *Menopause*. – 2003.

- Vol. 10. – P. 196–202.
26. Kuiper G.G. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta// *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138, № 3. – P. 863–870.
27. Lamartiniere C.A. et al. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproduction and development toxicity// *Am.J.Clin.Nutr.* – 1998. – Vol. 68 (suppl). – P. 1400S–1405S.
28. Makela S.I. et al. Dietary soybean may be antiestrogenic in male mice// *J. Nutr.* – 1995. – Vol. 125. – P. 437–445.
29. Merz–Demlow B.E. et al. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women// *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71, № 6. – P. 1462–1469.
30. Middleton E., Kandaswami C. The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflammation and cancer // *Flavonoids: advances in research since/ ed. J.B. Harborne*. – London: Chapman & Hall, 1986. – P. 619–652.
31. Murkies A.L. et al. Clinical review 92: phytoestrogens// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 297–303.
32. Nelson H.D. et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis// *J.A.M.A.* – 2006. – Vol. 295. – P. 2057–2071.
33. Nijveldt R.J. et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications// *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 74. – P. 418–425.
34. Potter S.M. et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women// *Am.J. Clin.Nutr.* – 1998. – Vol. 68 (suppl.). – P. 1375S–1379S.
35. Renauld S., De Lorgeril J.M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease// *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 1523–1526.
36. Rivas M. et al. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension// *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132, № 7. – P. 1900–1902.
37. Robak J., Gryglewski R.J. Bioactivity of flavonoids// *Pol.J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 48, № 6. – P. 555–564.
38. Ross J.A., Kasum C.M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety// *Annu.Rev.Nutr.* – 2002. – Vol. 22. – P. 19–34.
39. Saskia A. et al. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids // *Free Rad. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20, № 3. – P. 331–342.
40. Schijlen E.G. et al. Modification of flavonoid biosynthesis in crop plants // *Phytochemistry*. – 2004. – Vol. 65, № 19. – P. 2631–2648.
41. Zhou J.R. et al. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice// *J. Nutr.* – 1999. – Vol. 129. – P. 1628–1635.



# Особенности перистальтики небеременной матки у пациенток с аденомиозом

**Н.Д. Гарбузенко**

Одесский национальный медицинский университет

Проведено исследование маточной перистальтики у 188 бесплодных женщин с гиперпластическими процессами матки. Обнаружено нарушение маточной перистальтики при аденомиозе в виде дисперистальтических волн, практически не встречающихся у здоровых женщин. Частота дисперистальтических волн у пациенток с аденомиозом достоверно выше, чем у пациенток с миомой матки ( $p < 0,05$ ) и практически здоровых пациенток ( $p < 0,001$ ). Определяется достоверное снижение числа волн типа А и В у пациенток с аденомиозом и миомой матки ( $p < 0,02$ ). У всех пациенток с частотой волн дисперистальтики выше  $1,6 \pm 0,17$  в 1 мин имел место синдром хронической тазовой боли средней и тяжелой степени.

**Ключевые слова:** аденомиоз, миома матки, бесплодие, маточная перистальтика.

Механизмы снижения фертильности при аденомиозе до настоящего времени остаются «белыми пятнами». Учитывая результаты исследований S. Kissler, A. Zeitvogel и R. Bauman (2000–2002), доказавших, что у пациенток с наружным эндометриозом нарушение работы маточной помпы является одним из ведущих звеньев патогенеза бесплодия, можно предположить, что нарушение внутриматочного транспорта спермиев также имеет место при аденомиозе. На современном этапе диагностика внутриматочного транспорта возможна с помощью двух методов: динамической ультразвукографии и гистеросальпингосцинтиграфии [11].

**Цель исследования:** изучение особенностей маточной перистальтики у бесплодных женщин с аденомиозом с помощью ультразвукографии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 105 пациенток с аденомиозом I–III стадии, они составили основную группу. Контрольную группу составили женщины с только мужским фактором бесплодия (32 человека).

Диагностику аденомиоза проводил при ультразвукографии с цветовым доплеровским картированием на аппарате Sonoline G-40, Siemens, при магнитно-резонансной томографии на томографе XGY Oper 0.4, Ningbo Xingaoyi Medical Instruments Co. Ltd и гистероскопии на оборудовании фирмы KARL STORZ. Диагностику миомы матки проводили при трансвагинальной ультразвукографии на аппарате Sonoline G-40, Siemens, вагинальным датчиком с частотой 7,5 МГц.

Регистрацию сократительной активности субэндометриальных слоев миометрия выполняли при ультразвукографии в саггитальной проекции целой матки и фиксированным в течение 5 мин положением с видеозаписью всего сканирования. При этом направленность перистальтических волн (цервикоперифундальная или фундоцервикальная) дифференцировали по методике, описанной Е.А. Lyons в 1991 г. [12].

Перистальтические волны миометрия регистрировали пятикратно на 2, 7, 12, 16-й и 22-й дни цикла. В исследование были включены пациентки 22–42 лет, не имеющие тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологии, длительность бесплодного периода у которых составила не менее 2 лет и со

стадией аденомиоза не выше III. Всем больным проводили полное клинико-лабораторное обследование, гистероскопию, биопсию эндометрия с проведением гистологического анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные – пациентки репродуктивного возраста. Средний возраст составил  $33,1 \pm 3,6$  года. Первичное бесплодие диагностировано у 74,3% пациенток. Большинство обращений по поводу первичного бесплодия (80,5%) приходилось на возраст до 30 лет, по поводу вторичного бесплодия (76,9%) – на возраст 34 лет и старше. Длительность бесплодного периода составила от 2 до 10 лет, в среднем  $4,6 \pm 1,1$  года.

Особенности маточной перистальтики у пациенток всех групп отражены на рис. 1 и 2.

При исследовании маточных сокращений в среднюю фолликулиновую фазу нами обнаружено статистически достоверное ( $\chi^2=0,87$ ,  $p < 0,05$ ) увеличение частоты перистальтических волн у пациенток основной группы относительно контрольной группы практически на всем протяжении цикла. При этом дисперистальтические волны в контрольной группе наблюдались только у 3% пациенток, а в основной группе – у 92% пациенток, что достоверно чаще.

Дисперистальтические волны у пациенток с аденомиозом обнаружены только в перивультарной фазе, при этом их частота в среднем составляла  $1,8 \pm 0,13$  волн в 1 мин. У пациенток контрольной группы единичные дисперистальтические волны наблюдались на протяжении всего цикла и их количество не превышало  $0,6 \pm 0,11$  волн в 1 мин, что достоверно реже, чем в основной группе.

У всех пациенток с частотой волн дисперистальтики выше  $1,6 \pm 0,17$  в 1 мин имел место синдром хронической тазовой боли средней и тяжелой степени. При частоте волн ниже  $0,8 \pm 0,14$  в 1 мин ни одна из пациенток не предъявляла жалоб на альгоменоррею, диспареунию или хроническую тазовую боль.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном нарушении сократительной активности субэндометриальных слоев миометрия при аденомиозе.

При изучении направленности перистальтических волн также обнаружены отличия между основной и контрольной группами. Так, в контрольной группе направленность волн перистальтики всегда соответствовала фазе цикла: при mensis обнаруживались только волны типа В – фундоцервикальной направленности, в перивультарной фазе преобладали волны типа А – цервикоперифундальной направленности, постепенно сменявшиеся волнами типа В в лютеиновой фазе. У 32% пациенток с аденомиозом волны типа А и В встречались с одинаковой частотой во всех фазах цикла. У всех этих пациенток имел место синдром хронической тазовой боли. При этом нами не обнаружено статистически значимых отличий в частоте дисперистальтических волн у этой категории пациенток в сравнении с остальными пациентками основной группы.

Вопрос о том, что первично: нарушение перистальтики матки или развитие микроочагов аденомиоза, повреждаю-

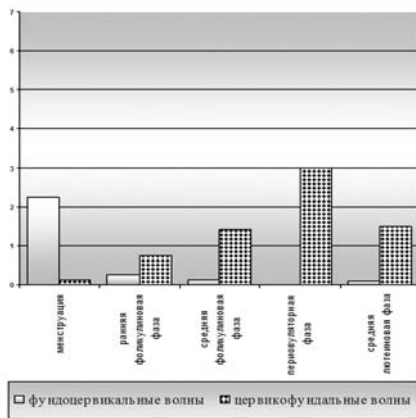


Рис. 1. Маточная перистальтика у здоровых пациенток контрольной группы

щих сократительную деятельность миометрия, также дисперистальтические волны появляются при нарушении межклеточной передачи сократительного импульса в результате изменения свойств межклеточных контактов типа *Zona adherens* при появлении в них катеринов класса N. В свою очередь, гипер- и дисперистальтика приводят к расхождению клеток базального слоя эндометрия, нарушению цитоархитектоники эндометрия и миометрия, что приводит к микротравме и нарушению целостности базальной мембраны эндометрия и может являться пусковым механизмом для каскада реакций, приводящих к проникновению клеток базального слоя эндометрия под базальную мембрану и активизации N-катион-синтезирующей системы с одновременным подавлением синтеза медиаторов апоптоза. Именно появление N-катион обуславливает появление патологических адгезивных свойств у клеток базального слоя эндометрия и провоцирует развитие аденомиоза. В подтверждение изложенной гипотезы нами обнаружен статистически достоверно более высокий уровень N-катион в эндометрии пациенток с аденомиозом, чем в контрольной группе ( $\chi^2=0,81$ ,  $p<0,01$ ). Возможно, обнаружение N-катион в эндометрии является основным предиктором и маркером аденомиоза, но это вопрос будущих исследований.

**ВЫВОД**

Таким образом, нами обнаружено нарушение маточной перистальтики при аденомиозе в виде дисперистальтических волн, практически не встречающихся у здоровых женщин.

**Сведения об авторе**

Гарбузенко Наталья Дмитриевна – КУ «Женская консультация № 3», 65023, г. Одесса, ул. Старопортофранковская, 67; тел.: (067) 792-36-21. E-mail: rogachevskiy@mail.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 320 с.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. – С-Пб: «Издательство Н-Л», – 2002. – С. 36–37.
3. Бурлев В.А., Волков Н.И., Стыгар А.С. и др. Значение факторов роста в патогенезе эндометриоза // Вестн. Росс. Асс. акуш.-гинеколов. – 1999. – № 1. – С. 55–56.
4. Гладчук И.З. Оперативна ендоскопія в комплексному лікуванні жіночої безплідності: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Одеса. – 1999. – С. 35.
5. Гладчук И.З., Рогачевский А.П. Резуль-

- таты гистеросальпинго-сцинтиграфии у бесплодных женщин с тазовым эндометриозом различной локализации // Медицина сегодня и завтра. – 2005. – № 3. – С. 119–125.
6. Запорожан В.М., Гладчук И.З., Рогачевский О.П., Вауманн Р. Особливості внутрішньоматкового транспорту альбумінових мікросфер, мічених ізотопом Тс-99m, у безплідних жінок з ендометриозом // ПАГ. – 2005. – № 5. – С. 98–102.
7. Battista G. Mild endometriosis and infertility: A clinical review of epidemiologic data, diagnostic pitfalls, and classification limits.

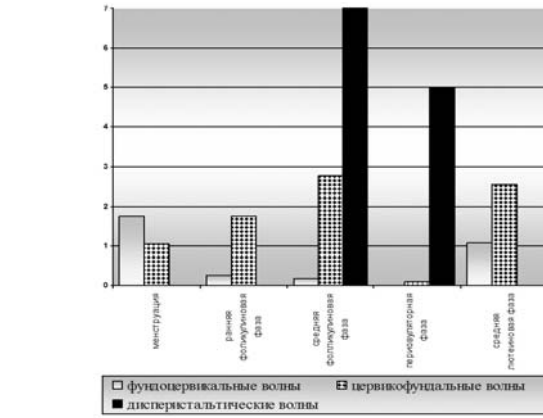


Рис. 2. Маточная перистальтика у пациенток с аденомиозом

**Особливості перистальтики невагітної матки у пациенток з аденоміозом**

*Н.Д. Гарбузенко*

Проведено дослідження маткової перистальтики у 188 безплідних жінок з гіперпластичними процесами матки. Виявлено порушення маткової перистальтики при аденоміозі у вигляді дисперистальтичних хвиль, що практично не зустрічаються у здорових жінок. Частота дисперистальтичних хвиль у пациенток з аденоміозом вірогідно вища, ніж у пациенток з міомою матки ( $p<0,05$ ) і практично здорових пациенток ( $p<0,001$ ). Визначається вірогідне зниження числа хвиль типу А і В у пациенток з аденоміозом і міомою матки ( $p<0,02$ ). У всіх пациенток з частотою хвиль дисперистальтики вище ніж  $1,6\pm 0,17$  за 1 хв, має місце синдром хронічного тазового болю середнього та важкого ступеня.

**Ключові слова:** аденоміоз, міома матки, безпліддя, маткова перистальтика.

**Features of unpregnant uterus peristalsis for patients with adenomyosis**

*N.D. Garbuzenko*

Examination of uterine peristalsis has been conducted with 188 infertile women suffering uterus hyperplastic processes. Found out violation of uterine peristalsis at women with adenomyosis as disperistaltical waves, which practically not meetings for healthy women. Significant increase of disperistaltical waves frequency has been found with patients suffering adenomyosis ( $p<0,001$ ). Significant decrease of type A and B waves quantity is identified with patients suffering adenomyosis and hysterosomyoma ( $p<0,02$ ). For all patients with frequency of disperistaltical waves of higher, then  $1,6\pm 0,17$  in a minute, the syndrome of chronic pelvic pain of middle and heavy degree took place.

**Key words:** adenomyosis, hysterosomyoma, infertility, uterine peristalsis

8. Bartosik D., Damjanov I., Viscarello R.R. Immunoproteins in the endometrium: clinical correlates of the presence of complement fractions C3 and C4. Am J Obstet Gynecol 1987;156: 11–15.
9. Bulletti C., Ziegler D.D., Rossi S., Negri V., Alfieri S., Massoneau M. Retrograde efflux of endometrial debris during menstruation in women with endometriosis // J. Am. Ass. Gynecol. Laparoscop., 1997. – Vol. 4, № 4.-supplement. – P. 17.
10. Fernandez-Shaw S., Hicks B.R., Yudin P.L. Antiendometrial and anti-endothelial auto-antibodies in women with endometriosis. Hum Reprod 1993; 8. – P. 310–315.
11. Kissler S., Wildt L., Kohl J., Ahr A., Kaufmann M., Siebzehnrb J. E. Gesturte Transportfunktion in der Hysterosalpingosziintigraphie (HSSG) als prädiktiver Funktionstest für die Durchführung einer IVF-Therapie. Zentralbl Gynakol 2002; 124: 418–422.
12. Lyons E.A., Taylor P.J., Zheng X.H., Ballard G., Levi C.S. and Kredentser J.V. Characterization of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. Fert. Steril., 1991, 55. – P. 771–775.

Статья поступила в редакцию 05.07.2013

# Тактика ведения многорожавших женщин с хронической урогенитальной инфекцией и нарушением репродуктивной функции

Д.Х. Саидова

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

Результаты наших исследований свидетельствуют, что снижение частоты самопроизвольного прерывания беременности у многорожавших женщин с хронической урогенитальной инфекцией в анамнезе необходимо начинать с этапа лечения очагов инфекции с последующим переходом на восстановление репродуктивной функции. Учитывая тот факт, что основной самопроизвольного прерывания беременности у женщин этой группы является высокий риск интраамниального инфицирования, обусловленный целым комплексом негативного влияния перенесенной урогенитальной инфекции. Полученные результаты являются убедительным обоснованием усовершенствованной лечебно-профилактической методики. Существенное повышение частоты восстановления репродуктивной функции на фоне снижения уровня самопроизвольного прерывания беременности является основанием для широкого внедрения предлагаемой методики в практическое здравоохранение.

**Ключевые слова:** репродуктивная функция, урогенитальная инфекция, реабилитация.

В настоящее время хроническая урогенитальная инфекция (ХУГИ) является одной из основных проблем современной репродуктологии [1, 3]. Это предопределено постоянно растущей частотой данной патологии среди женщин репродуктивного возраста, широким спектром сочетанных форм различной инфекции, неэффективностью общепринятых лечебно-профилактических мероприятий и т.п. [2, 4].

Нарушение репродуктивной функции у женщин с ХУГИ происходит на фоне выраженных иммунологических и эндокринологических нарушений, а также изменения микробиоценоза половых путей [5, 6]. Широкое и не всегда обоснованное использование антибактериальных препаратов, часто в виде 2–3 разных антибиотиков, приводит к выраженным нарушениям микробиоценоза половых путей и пищеварительного тракта, угнетению местного иммунитета и появлению дисгормональных изменений, на фоне которых развиваются нарушения менструального цикла [5].

Особую группу риска по развитию урогенитальной инфекции с последующим нарушением репродуктивной функции составляют многорожавшие женщины (3 и более родов в анамнезе). При этом тактика ведения таких пациенток отличается от таковой у женщин с 1–2 родами в анамнезе вследствие более высокого уровня экстрагенитальной патологии, более выраженных дисгормональных изменений и др.

Беременность у многорожавших женщин с ХУГИ в анамнезе, как правило, протекает с высокой частотой невынашивания, что предопределено значительным уровнем интраамниального инфицирования и начальными иммунологическими и эндокринологическими нарушениями [2, 4, 6].

Все изложенное выше является обоснованием для проведения данного научного исследования.

**Цель исследования:** снижение частоты нарушений репродуктивной функции и невынашивания беременности у много-

рожавших женщин с ХУГИ в анамнезе на основе изучения клинико-микробиологических, иммунологических и эндокринологических изменений, а также усовершенствования алгоритма лечебно-профилактических мероприятий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью нами были обследованы 100 многорожавших пациенток с различными формами урогенитальной инфекции в анамнезе, которые были распределены на две группы:

1-я группа – 50 многорожавших женщин, которым проводили общепринятые лечебно-профилактические мероприятия;

2-я группа – 50 многорожавших женщин, леченных поэтапно по разработанной нами методике.

Контрольную группу составляли 50 гинекологически и соматически здоровых женщин репродуктивного возраста.

Ведение пациенток 1-й группы проводили по общепринятым рекомендациям:

- специфическая антимикробная терапия;
- противовирусная терапия;
- иммуномодуляция;
- дегельминтизация;
- санация хронических очагов инфекции;
- коррекция микрофлоры кишечника и влагалища.

Ведение пациенток 2-й группы проводили с дополнительным использованием антигомотоксической терапии и поэтапно. Так, сначала проводили лечение хронического сальпингоофорита с учетом выраженности дизурической симптоматики, а затем осуществляли восстановление репродуктивной функции.

В комплекс клинико-лабораторного и функционального обследования были включены такие моменты:

- клинический анамнез;
- общий и гинекологический обзор;
- лабораторное обследование: общий анализ крови, мочи, коагулограмма, печеночные пробы; глюкоза крови; креатинин; мочевина; мочевая кислота; общий белок и белковые фракции; агрегация тромбоцитов; лейкоцитарный индекс интоксикации;
- общий анализ мочи; анализ мочи по Нечипоренко и Зимницкому; определение кетоновых тел в моче;
- консультации смежных специалистов: уролога, эндокринолога, невропатолога, кардиолога и др.;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и фетоплацентарного комплекса;
- изучение эндокринологического статуса: до беременности – эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, пролактин (П), кортизол (К), альдостерон (Алд), тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин и тироксин; во время беременности – эстриол, К, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, ТТГ, трийодтиронин и тироксин иммуноферментным способом;
- изучение показателей системного иммунитета: CD3+; CD4+; CD8+; CD19+; CD22+; содержание лизоцима: активность β-лизинов, показатели фагоцитоза (ФП – процент клеток, которые вступили в фагоцитоз от 100 клеток), фагоцитарное



число (ФЧ – среднее число объектов фагоцитоза, поглощенных одним фагоцитом; ФИ – фагоцитарный индекс, который вычисляли по формуле  $\text{ФЧ}/\text{ФП} \times 100\%$ ), содержание иммуноглобулинов (Ig) класса А, М, G;

- проведение микробиологических и вирусологических исследований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что нарушения репродуктивной функции развиваются у многорожавших женщин со следующими вариантами ХУГИ: хронический сальпингоофорит (74,0%), воспалительные заболевания шейки матки (60,0%), хронический пиелонефрит (52,0%) и хронический эндометрит (16,0%).

Основными клиническими проявлениями ХУГИ у многорожавших женщин является: болевой синдром (62,0%); диспареуния (38,0%); субфебрилитет (30,0%); дизурический синдром (26,0%); цисталгия (22,0%) и боль в поясничной области (20,0%).

Этиология ХУГИ у многорожавших женщин характеризуется преобладанием сочетанных форм: вирусной, хламидийной, кандидозной инфекции со штаммами стафилококка (26,0%); вирусной, кандидозной, мико- и уреоплазменной инфекции со штаммами стафилококка (22,0%); хламидийной, мико- и уреоплазменной инфекции со штаммами стафилококка (20,0%); хламидийной и кандидозной инфекции (16,0%); вирусной и кандидозной инфекции (16,0%).

Изменения системного иммунитета у многорожавших пациенток с ХУГИ носят недостоверный характер, а нарушение местного иммунитета характеризуется достоверным повышением ( $p < 0,05$ ) содержания IgM и  $\beta$ -лизинов при одновременном снижении ( $p < 0,05$ ) уровня IgA; основных параметров фагоцитоза (ФП, ФЧ и ФИ) и лизоцима.

ХУГИ у многорожавших женщин вызывает развитие нарушений менструальной функции в 32,0% случаев и достоверные дисгормональные изменения: в I фазу менструального цикла – снижение содержания Е и ФСГ при одновременном увеличении уровня ЛГ, Алд, К и ТТГ; во II фазу менструального цикла – снижение содержимого П и увеличение уровня ЛГ, К и ТТГ.

Использование предложенных лечебно-профилактических мероприятий с последующей прегравидарной подготовкой способствует увеличению частоты наступления беременности в 2,1 раза и снижению уровня невынашивания беременности в 4,2 раза.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, как показали результаты наших исследований, снижение частоты невынашивания у многорожавших женщин с хронической урогенитальной инфекцией в анамнезе стоит начинать с этапа лечения хронических очагов инфекции с последующим переходом на восстановление репродуктивной

функции. Учитывая тот факт, что основой невынашивания беременности у женщин этой группы является высокий риск интраамниального инфицирования, предопределенный целым комплексом негативного влияния от перенесенной урогенитальной инфекции. Полученные результаты представились достаточно убедительным обоснованием для усовершенствованной нами лечебно-профилактической методики. Существенное повышение частоты возобновления репродуктивной функции на фоне снижения частоты невынашивания беременности является основанием для широкого внедрения предложенной методики в практическое здравоохранение.

### Тактика ведення багатонароджуючих жінок з хронічною урогенітальною інфекцією і порушенням репродуктивної функції

*Д.Х. Саїдова*

Результати наших досліджень свідчать, що зниження частоти мимовільного переривання вагітності в жінок, які багато народжували, з хронічною урогенітальною інфекцією в анамнезі варто починати з етапу лікування хронічних вогнищ інфекції з подальшим переходом на відновлення репродуктивної функції. З огляду на той факт, що основою наступного мимовільного переривання вагітності у жінок цієї групи є високий ризик інтраамніального інфікування, зумовлений цілим комплексом негативного впливу від перенесеної урогенітальної інфекції. Отримані результати стали достатньо переконливим обґрунтуванням для застосування вдосконаленої нами лікувально-профілактичної методики. Суттєве підвищення частоти відновлення репродуктивної функції на фоні зниження частоти мимовільного переривання вагітності є підставою для широкого впровадження запропонованої методики в практичну охорону здоров'я.

**Ключові слова:** репродуктивна функція, урогенітальна інфекція, реабілітація.

### Tactics of conducting multigiving birth women with chronic urogenital infection and infringement of reproductive function

*D.H. Saidova*

Results of our researches have shown that decrease in frequency of spontaneous interruption of pregnancy at multigiving birth women with chronic urogenital infection in the anamnesis is necessary for beginning with a stage of treatment of the centres of an infection with the subsequent transition to restoration of reproductive function. Considering that fact that основою spontaneous interruption of pregnancy at women of this group the high risk intraamniol infection, caused by the whole complex of negative influence transferred urogenital infections is. The received results are a convincing substantiation of an advanced treatment-and-prophylactic technique. Essential increase of frequency of restoration of reproductive function against decrease in level of spontaneous interruption of pregnancy is the basis for wide introduction of an offered technique in practical public health services.

**Key words:** reproductive function, urogenital infection, rehabilitation.

### Сведения об авторе

Саїдова Дильбар Холмуродовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 401-15-12. E-mail: dsaidova@mail.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Богатирьова Р.В., Іркіна Т.К. Планування сім'ї в Україні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 51.
2. Вдовиченко Ю.П., Глазков І.С., Кіашко Г.П. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень // Перинатологія та педіатрія. – 2000. – № 3. – С. 14–18.
3. Венцівський Б.М. Роль планування сім'ї в зниженні материнської та перинатальної захворюваності і смертності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 52–54.
4. Глазков І.С. Особливості перебігу цитомегаловірусної інфекції у вагітних і новонароджених // Науковий вісник Ужгородського ун-та. Серія «Медицина». – 2000. – Вип. 12. – С. 188–190.
5. Ткаченко А.В., Глазков І.С., Беглице Д.А. Особливості бактеріального вагінозу у вагітних // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 2. – С. 35–37.
6. Шадлун Д.Р., Глазков І.С., Романенко Т.Г.В. Особливості перинатальних потерь у жінок з урогенітальною інфекцією // 36. наук. праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики». – Вип. 5. – Київ–Луганськ. – 2011. – С. 134–137.

Стаття постуила в редакцію 12.07.2013

# Пути профилактики ретенционных образований яичников в подростковом возрасте

**З.С. Румянцева**

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

Благодаря проведенному анализу соматического, инфекционного и гинекологического статусов у 164 подростков с ретенционными образованиями яичников выяснены главные этиопатогенетические факторы, которые можно эффективно использовать для профилактики этой патологии.

**Ключевые слова:** яичники, ретенционные образования, профилактика, подростковый возраст.

Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья подростков являются одной из актуальных проблем здравоохранения, что обусловлено показателями качественного и количественного воспроизводства населения, ухудшающимися характеристиками здоровья детей и матерей [5]. Состояние репродуктивной системы женщины прежде всего определяется состоянием ее здоровья в подростковом возрасте [4, 6]. Гинекологические заболевания, которые выявляют в разные периоды репродуктивного возраста женщины и приводят к бесплодию в браке или патологическому течению беременности и родов, чаще всего формируются в период полового созревания. Актуальным становится вопрос сохранения репродуктивного потенциала девушек – будущих матерей [5, 8].

Актуальность выбранной темы определяется высокой частотой доброкачественных объемных образований яичников у подростков, трудностями дифференциальной диагностики, большим процентом диагностических и тактических ошибок, приводящих к необратимым последствиям при несвоевременности и неадекватности консервативного или хирургического лечения, особенно в условиях отсутствия специализированной гинекологической помощи. 8–12% пациенток в пубертатный период подвергаются необоснованным хирургическим вмешательствам, а также неоправданному удалению придатков матки при обнаружении объемных образований в малом тазу [1–3, 7].

**Цель исследования:** определить основные пути профилактики ретенционных образований яичников в зависимости от этиологии и патогенеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования были данные, полученные от 164 девочек-подростков в возрасте 11–18 лет, находящихся на стационарном лечении в детском гинекологическом отделении, по поводу опухолевидных образований яичников.

При проведении исследований были применены клинические методы: антропометрические данные, показатели физического развития, вторичных половых признаков, особенности менструальной функции, перенесенные гинекологические и соматические заболевания, общеклинические методы исследования. Эхографическое исследование половых органов проводили с помощью аппарата SIM7000CFM. При необходимости для интерпретации неоднозначных эхо-картин исследование дополняли цветной доплерографией кровотока в сосудах малого таза.

Гормональное исследование проводили методом иммуноферментного анализа на спектрофотометре с использованием коммерческих наборов реагентов, определяли уровни гонадотропных и половых стероидных гормонов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время в онкогинекологии широкое распространение получают эпидемиологические исследования, которые позволили накопить значительные данные по этиологии ряда образований яичников, открывают новые возможности для организации профилактических мероприятий этих заболеваний в подростковом возрасте.

Был проведен анализ заболеваемости ретенционными образованиями яичников у 164 подростков. Все больные были распределены в зависимости от морфологической характеристики: фолликулярные кисты – 131 (79,8%), кисты желтого тела – 33 (20,2%), что составило 78,3% среди больных, находящихся на стационарном лечении в детской гинекологии.

Основным направлением исследований было изучение факторов, способствующих возникновению ретенционных образований яичников, благодаря чему разработаны пути раннего активного выявления и профилактики этой патологии.

Первый фактор в этиологии и патогенезе, которому мы уделили внимание, – это возраст пациенток. В возрасте от 11 до 14 лет опухолевидные образования встретились только у 50 (30,4%), что может свидетельствовать о становлении взаимоотношений в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники–яичники. Пациенток в возрасте 15–18 лет было 114 (69,5%), что свидетельствует о высокой чувствительности организма подростков к усилению гормональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в период становления овариально-менструальной функции. В возрасте до 10 лет пациенток не было.

Воздействие экологического фактора косвенно можно подтвердить тем, что 128 (78%) подростков являлись жителями города и только 36 (22%) проживали в сельской местности.

Изучение инфекционного анамнеза выявило, что ОРВИ более 4 раз за год болели почти 50% подростков, что свидетельствует о снижении иммунитета при образованиях яичников. Практически каждая девочка болела детскими инфекциями. Так, ветряной оспой переболели – 141 (85,9%) подросток, корью – 11 (6,7%), краснухой – 23 (14%), эпидемическим паротитом – 8 (4,8%), коклюшем – 5 (3%), скарлатиной – 4 (2,4%). У 87 (53%) пациенток были выявлены хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов.

При дальнейшем изучении сопутствующей соматической патологии подтвердилась одна из главных теорий возникновения опухолевидных образований яичников у подростков – эндокринная. Эта патология в исследуемой группе выявлена в 51 (31%) случае: зутиреоз –

12 (7,3%), гипертириоз – 8 (4,8%), ожирение – 15 (9,1%), гирутизм – 14 (8,5%), общий инфантилизм – 2 (1,2%). При изучении менструального цикла большое внимание уделено изучению его нарушений, которые зачастую являются единственным клиническим симптомом патологии яичников. На момент обследования различные виды нарушения менструальной функции отмечены у 58 (35,3%), при этом фолликулярные кисты чаще диагностируются на фоне ювенильных кровотечений. Гормональная теория, в частности изменения в гипоталамо-гипофизарной системе, подтверждается тем, что 12 (7,3%) пациенток с фолликулярными кистами ранее были оперированы и у них возникли рецидивы заболевания в другом яичнике, а у 21 (12,8%) имелась кистозная дегенерация во втором яичнике.

Благодаря изучению гинекологической патологии выяснено, что у 69 (42%) пациенток диагностировали воспалительные заболевания половых органов, среди которых бактериальный вагиноз – у 13 (7,9%), кольпиты – у 37 (22,5%), сальпингоофориты – у 19 (11,5%). Такая высокая встречаемость воспалительной патологии среди подростков с опухолевидными образованиями яичников дает нам право говорить об инфекционной теории возникновения образований яичников.

Таким образом, проведенный нами анализ соматического, инфекционного и гинекологического статусов подтверждает воздействие ряда факторов на возникновение ретенционных образований яичников в подростковом возрасте, а эти знания можно эффективно использовать в профилактике данной патологии.

### ВЫВОДЫ

1. Учитывая то, что пик возникновения ретенционных образований яичников приходится на 15–18 лет – 114 (69,5%), возникает необходимость проведения в школах разъяснительной работы с подростками и их родителями о данной патологии, ее клинических симптомах и необходимости прохождения регулярных медосмотров.

### Сведения об авторе

Румянцева Зоя Сергеевна – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г.Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. E-mail: zoyarum@inbox.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулаева С.А. Некоторые аспекты диагностики и лечебной тактики у больных с доброкачественными образованиями яичника и состояние репродуктивной системы после хирургической коррекции / С.А. Абдулаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 2. – С. 17–23.  
2. Баженова Л.Г. Динамика заболеваемости раком яичников в разных возрастных группах женского населения Новокузнецка за период 1994–2002 гг. / Л.Г. Баженова, И.В. Вибляя, Н.В. Скорытченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 3. – С. 55–60.  
3. Бондаренко Л. Функциональные кисты яичников: консервативное лечение / Л. Бондаренко, Е. Иващенко, Н. Свечникова // Doctor. – 2004. – № 4. – С. 94–96.  
4. Возрастные особенности гормональных взаимосвязей и развития внутренних половых органов у девочек периода полового созревания / И.Б. Вовк, В.Ф. Петербургская,

2. В связи с тем что 50% обследуемых подростков – это часто болеющие дети (ОРВИ 4 раза и больше в год), перед родителями и участковыми педиатрами возникает необходимость повышения иммунитета.

3. Одной из первоочередных задач в профилактике опухолевидных процессов яичников является борьба с хроническими очагами инфекции, в частности ЛОР-органов (57%), и своевременная диагностика и лечение воспалительных заболеваний половых органов (42%) в подростковом возрасте.

4. Одним из основных направлений профилактики является выявление и нормализация нарушений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники как основного этиопатогенетического фактора развития патологии. Подтверждением этому является то, что 7,3% пациенток с фолликулярными кистами ранее уже были оперированы и у них возникли рецидивы заболевания в другом яичнике, а у 12,8% имелась кистозная дегенерация во втором яичнике.

### Шляхи профілактики ретенційних утворень яєчників у підлітковому віці

**З.С. Румянцева**

Завдяки проведеному аналізу соматичного, інфекційного та гінекологічного статусів у 164 підлітків з ретенційними утвореннями яєчників з'ясовані головні етіопатогенетичні чинники, які можна ефективно використовувати для профілактики цієї патології.

**Ключові слова:** яєчники, ретенційні утворення, профілактика, підлітковий вік.

### Functional ways of preventing the retentive formations of ovarian in adolescence

**Z.S. Rumyantseva**

Thanks to our analysis of the physical, infectious and gynecological status of 164 adolescents with retentive formations of ovarian clarified the main etiopathogenic factors that can be effectively used for the prevention of this disease.

**Key words:** ovaries, retention of education, prevention, adolescence.

И.В. Гаерилова, Т.Н. Абабкова // Здоровье женщины. – 2002. – № 3. – С. 27–29.  
5. Запорожан В.Н. Перспективы внедрения программы «Безопасное материнство в Украине» / В.Н. Запорожан, Н.Н. Низова, Т.К. Иркина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002. – № 3. – С. 9–13.  
6. Коколина В.Ф. Состояние здоровья девочек и девушек-подростков в современных условиях / В. Коколина, М.Ю. Митин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 19–23.  
7. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: рук-во для врачей / В.Ф. Коколина. – М.: Мед. инф. агентство, 2001. – 110 с.  
8. Коломийцев М.Г. Проблема полового воспитания и охраны репродуктивного здоровья подростков / Коломийцев М.Г. // Российский педиатрический журнал. – «Издательство Медицина 2007». – № 4. – С. 37–39.

Статья поступила в редакцию 29.08.2013



# Профілактика внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією

**А. О. Писарєв**

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

У вагітних при виявленні герпесвірусної інфекції у стадії загострення або наявності хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (викидні, мертвонароджування, внутрішньоутробна інфекція у дитини) для профілактики внутрішньоутробного інфікування рекомендується проводити лікування специфічними імуноглобулінами. Проведеними дослідженнями доведена ефективність застосування такого лікувально-профілактичного комплексу, що підтверджено кращим станом дітей при народженні, зниженням частоти дизадаптаційних синдромів, клінічних проявів внутрішньоутробного інфікування (пневмоній та ін.), неонатальної смертності та зниженням на 41,7% частоти внутрішньоутробного інфікування за даними лабораторних досліджень.

**Ключові слова:** герпесвірусна інфекція, внутрішньоутробне інфікування, профілактика, імуноглобуліни.

На сьогодні досягнуто значних успіхів у боротьбі з інфекційними хворобами, але незважаючи на це в останні роки інфекційна патологія посіла друге місце у загальній структурі хвороб людини [8].

Невирішеною проблемою залишається малюкова захворюваність і смертність, причинами яких часто є захворювання вірусного і бактеріального характеру [4, 6]. Внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) плода є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства та перинатології. Частота його, за даними різних авторів, коливається від 6% до 53% [2, 7].

Особливо це стосується інфекцій, що входять до складу комплексу ТОРСН, серед яких одне з перших місць за частотою та негативними наслідками для дитини посідає герпесвірусна інфекція [3, 11, 12].

Герпесвірусну інфекцію останнім часом відносять до хвороб імунної системи, оскільки частота розвитку інфекційного процесу та тяжкість перебігу захворювання найбільш виражені у імунокомпromетованих осіб, до яких повною мірою можна віднести новонароджених у зв'язку з незрілістю їхньої імунної системи [5, 9, 10]. Герпесвірусна інфекція розвивається переважно в умовах імунодефіциту (первинного чи вторинного). Крім того, віруси самі по собі в організмі господаря створюють стан імунодепресії [1]. Все це дає підстави для використання імунокоригувальної терапії з метою профілактики та лікування герпесвірусної інфекції.

У зв'язку із викладеним вище особливого значення набуває розроблення ефективних методів профілактики внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами.

**Мета дослідження:** оцінити ефективність профілактики внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для профілактики внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією пропонують певні заходи.

За наявності інфекції у жінки – передгравідарна підготовка з проведенням противірусного лікування та імуно-

коригувальної терапії з подальшим лабораторним контролем (специфічні імуноглобуліни, полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР).

У вагітних у разі виявлення герпесвірусної інфекції у стадії загострення або за наявності хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (викидні, мертвонароджування, внутрішньоутробна інфекція у дитини) проводять специфічне курсове лікування.

Лікування полягає у призначенні специфічних імуноглобулінів людини відповідно проти вірусу герпесу 2-го типу або антицитомегаловірусного. При сполученні герпетичної та цитомегаловірусної інфекції застосовують обидва імуноглобуліни.

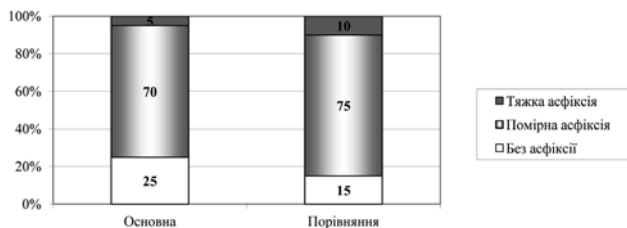
Імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного 2-го типу людини (Immunoglobulinum contra herpes virus simplex typhus 2 humanum) та імуноглобулін антицитомегаловірусний людини (Immunoglobulinum anticytomegalovirusum humanum) – вітчизняні специфічні препарати для лікування герпесвірусної інфекції, які виготовляють з донорської крові. Міжнародна непатентована назва: specific immunoglobulins. Діючою основою препаратів є антитіла, специфічні до вірусу герпесу звичайного 2-го типу та цитомегаловірусу, зокрема імуноглобулін G. Специфічна активність препаратів зумовлена віруснейтралізуювальною дією антитіл. Крім того, імуноглобулін G, спричиняє імуномодулювальний ефект, впливаючи на різні ланки імунної системи людини, та підвищує неспецифічну резистентність організму.

Для перевірки ефективності профілактики ВУІ були відібрані 2 групи жінок: 1-а група (основна) – 20 жінок, у яких у I триместрі вагітності було встановлено загострення або наявність хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом і проведено повний курс рекомендованих лікувально-профілактичних заходів; 2-а група (порівняння) – 20 жінок, які поступили у стаціонар перед пологами, під час вагітності було зафіксовано загострення або наявність хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, які не отримували специфічного лікування.

Специфічний імуноглобулін людини проти вірусу герпесу 2-го типу або антицитомегаловірусний імуноглобулін призначали за схемою: 1,5 мл препарату (вміст однієї ампули) внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, усього 5 ін'єкцій трьома курсами: у 12–15, 25–26 та 35–36 тиж вагітності. У разі поєднання герпетичної та цитомегаловірусної інфекції проводять лікування одним імуноглобуліном за тією самою схемою (1,5 мл препарату внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, усього 5 ін'єкцій) і після перерви на 2 доби – лікування іншим.

Оцінювання ефективності лікування проводили за станом дитини при народженні, наявності дизадаптаційних синдромів, клінічних ознак ВУІ та лабораторними дослідженнями.

Вірусологічне обстеження проводили на 5–7-у добу після народження. Матеріалом для обстеження була сироватка периферійної крові, в якій методом імуофермент-



Мал. 1. Розподіл дітей за станом при народженні залежно від застосованого лікування жінки

ного аналізу визначали специфічні антивірусні антитіла класів G, M. Для встановлення внутрішньоутробного інфікування новонародженого герпесвірусами застосовували також метод ампліфікації ДНК за допомогою ПЛР.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з мал. 1 при народженні стан дітей основної групи, матері яких отримали повний комплекс рекомендованої терапії, був дещо кращим.

Так, 10,0% дітей групи порівняння перебували у стані тяжкої асфіксії (проти 5,0% новонароджених основної групи), тоді як у задовільному стані народилось 15,0% та 25,0% дітей відповідно за групами.

Проведене рекомендоване лікування вагітних з герпесвірусною інфекцією сприяло також кращому перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації у дітей (мал. 2).

У дітей основної групи на 40% була нижчою частота синдрому дихальних розладів (СДР): 15,0% проти 25,0% у дітей групи порівняння, на 14% – неврологічних порушень та жовтяниці, у 2 рази нижча частота гіпоглікемічного і геморагічного синдромів та порушень терморегуляції (5,0 проти 10,0% відповідно), частота гастроінтестинального синдрому нижча на третину (10,0% проти 15,0%).

При УЗД внутрішніх органів у 5% та 15% дітей основної групи та групи порівняння виявлені ехопозитивні вclusions, що є одним з маркерів ВУІ.

Дослідження периферійної крові обстежених новонароджених (таблиця) виявили у дітей групи порівняння на відміну від новонароджених, матері яких отримували рекомендований лікувально-профілактичний комплекс, встановлено підвищення рівня лейкоцитів, еозинофілних гранулоцитів, мієлоцитів та моноцитів, що може свідчити про ознаки запального процесу інфекційного генезу. Деяке зниження лімфоцитів свідчить про можливість порушення імунної відповіді.

При цьому у 2 (10,0%) дітей основної групи та 5 (25,0%) групи порівняння встановлені виражені ознаки



Мал. 2. Частота дизадаптаційних синдромів у новонароджених від інфікованих матерів залежно від їх лікування, %

Таблиця 1

### Результати дослідження розгорнутого аналізу крові

| Показник                | Група обстежених |               |            |
|-------------------------|------------------|---------------|------------|
|                         | Основна          | Порівняння    | Контроль   |
| Гемоглобін              | 166,8±7,6        | 152,8±5,2     | 168,9±10,1 |
| Еритроцити              | 5,02±0,19        | 4,31±0,13     | 5,05±0,25  |
| Гематокрит              | 0,48±0,04        | 0,39±0,02     | 0,49±0,02  |
| Кольоровий показник     | 0,94±0,002       | 0,95±0,001    | 0,95±0,001 |
| Лейкоцити               | 17,11±4,7        | (22,4±2,8)*   | 15,6±2,0   |
| Еозинофілні гранулоцити | (2,61±0,3)#      | (4,56±0,3)*   | 2,5±0,2    |
| Мієлоцити               | (1,20±0,3)       | 2,36±0,4      | -          |
| Палички                 | (8,13±2,00)*     | (10,57±2,57)* | 4,3±1,51   |
| Сегменти                | 52,60±4,07       | 48,74±4,05    | 56,5±2,2   |
| Лімфоцити               | (29,55±3,14)#    | (24,14±2,98)* | 33,8±2,51  |
| Моноцити                | (7,31±0,70)#     | (10,84±0,90)* | 6,5±0,8    |
| Тромбоцити              | 290,32±20,3      | 293,04±21,2   | 259,2±17,5 |

Примечание: \* – різниця достовірна відносно показника новонароджених контрольної групи (p<0,05);

# – різниця достовірна відносно показника новонароджених групи порівняння (p<0,05).

ВУІ з реалізацією у внутрішньоутробну пневмонію різного ступеня тяжкості. Одна дитина групи порівняння на 10-у добу померла (тобто неонатальна смертність у групі порівняння склала 50,0%).

При серологічному обстеженні периферійної крові діагностично значущі рівні антигерпетичного або/та антицитомегаловірусного Ig класу G визначали у 12 (60,0%) дітей групи порівняння проти 7 (35,0%) дітей, матері яких отримували рекомендований лікувально-профілактичний комплекс (p<0,05). Наявність ВУІ у цих дітей підтверджувалась також результатами дослідження антигерпетичного або антицитомегаловірусного Ig класу M або/та ПЛР. Тобто лікування специфічними імуноглобулінами вагітних з герпесвірусною інфекцією дозволяє на 41,7% знизити частоту ВУІ.

### ВИСНОВКИ

У вагітних при виявленні герпесвірусної інфекції у стадії загострення або наявності хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (викидні, мертвонароджування, внутрішньоутробна інфекція у дитини) для профілактики внутрішньоутробного інфікування рекомендується проводити специфічне курсове лікування.

Лікування полягає у призначенні специфічних імуноглобулінів людини відповідно проти вірусу герпесу 2-го типу або антицитомегаловірусного. При поєднанні герпетичної та цитомегаловірусної інфекції застосовують обидва імуноглобуліни.

Проведеними дослідженнями доведена ефективність застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу у вагітних з герпесвірусною інфекцією, що підтверджено кращим станом дітей при народженні, зниженням частоти дизадаптаційних синдромів, клінічних проявів внутрішньоутробного інфікування

(пневмоний та ін.), неонатальної смертності та зниженням на 41,7% частоти внутрішньоутробного інфікування за даними лабораторних досліджень.

### Профилактика внутриутробного инфицирования герпесвирусной инфекцией А.А. Писарев

У беременных при выявлении герпесвирусной инфекции в стадии обострения или наличии хронической инфекции в сочетании с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (выкидыши, мертворождения, внутриутробная инфекция у ребенка) для профилактики внутриутробного инфицирования рекомендуется проводить лечение специфическими иммуноглобулинами. Проведенными исследованиями доказана эффективность применения такого лечебно-профилактического комплекса, что подтверждено улучшением состояния детей при рождении, снижением частоты дезадаптационных синдромов, клинических проявлений внутриутробного инфицирования (пневмоний и др.), неонатальной смертности и снижением на

41,7% частоты внутриутробного инфицирования по данным лабораторных исследований.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, внутриутробное инфицирование, профилактика, иммуноглобулины.

### Prevention of intrauterine herpes virus infection A.A. Pisarev

For the prevention of intrauterine infection in pregnant women in the identification of herpes virus infection in the acute stage or the presence of chronic infection in combination with a complicated of obstetric and gynecological history (miscarriage, stillbirth, intrauterine infection in a child) is recommended to treat specific immunoglobulins. Our studies demonstrated the efficacy of such a therapeutic and prophylactic complex, as confirmed by the improvement of children's condition at birth, reduced frequency disadaptation syndromes, clinical signs of intrauterine infection (pneumonia, etc.), neonatal mortality and a decrease of 41.7% frequency of intrauterine infection by laboratory test.

**Key words:** herpes virus infection, intrauterine infection, prevention, immunoglobulins.

### Сведения об авторе

Писарев Андрей Александрович – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-62-20. E-mail: tanyakolom@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Боковой А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А.Г. Боковой // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 34–39.
- Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Н.И. Мельникова, И.Ф. Острейков // Акушерство и гинекология. – М., 2009. – № 3. – С. 27–32.
- Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб: Спец. Лит, 2006. – 301 с.
- Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность / В.А. Климов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
- Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне гепрес-инфицирования / Н.А. Черевко, И.С. Попова, В.В. Климов и др. // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1 (1). – С. 207–208.
- Петерсен Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Э. Петерсен. – М.: Медпресс-информ, 2007. – 352 с.
- Савичева А.М. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения / А.М. Савичева, Е.В. Шипицына // Акушерство и гинекология. – М., 2009. – № 3. – С. 33–38.
- Сай С. Активизация инфекций: виновата ли цивилизация? / С. Сай, Т. Клименко // Провизор. – 2008. – № 2. – С. 49–51.
- Соколова Т.Ф. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусами семейства HERPESVIRIDAE / Т.Ф. Соколова, Е.Ю. Минакова, Т.И. Долгих // Медицинская иммунология. – 2010. – № 4–5 (12). – С. 433–436.
- Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции / Н.С. Пронькина, Г.В. Булыгин, Н.И. Камзалакова, Ю.С. Тихонова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5 (Ч. 1). – С. 124–128.
- Arvin A.M. Herpes Simplex Virus Infections / A.M. Arvin, R.J. Whitley, K.M. Gutierrez // Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. – Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2006. – P. 845–865.
- Kimberlin D.W. Herpes simplex virus infections of the newborn / D.W. Kimberlin // Semin Perinatol. – 2007. – № 31 (1). – P. 19–25.

Статья поступила в редакцию 11.09.2013



# К вопросу усовершенствования противорецидивной терапии генитального герпеса

**В.А. Бенюк**

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

По результатам данной работы можно сделать выводы, что на фоне терапии валацикловиrom (Герпевал), независимо от типов наблюдаемых иммунодефицитов, происходит нормализация иммунной системы, о чем свидетельствуют показатели клеточного и гуморального звеньев. Герпевал по основным критериям эффективности и переносимости можно сравнить с ацикловиrom. Препараты сравнения проявили высокий профиль безопасности, поскольку все пациенты хорошо перенесли лечение и не было отмечено побочных эффектов. Терапия валацикловиrom является удобной, позволяет повысить качество жизни пациенток, восстановить их социальную адаптацию и гармонию сексуальных отношений.

**Ключевые слова:** генитальный герпес, противовирусная терапия, валацикловиrom, ацикловиrom, иммунная система, эффективность, безопасность.

Простой герпес – одно из наиболее распространенных вирусных заболеваний человека, возбудителем которого является вирус простого герпеса (ВПГ).

Различают две основные антигенные группы ВПГ – 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2). Штаммы ВПГ-1 чаще выделяют при поражении кожи лица, верхних конечностей, штаммы ВПГ-2 – при генитальной локализации очагов, хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией клинических проявлений герпеса не обнаружено. Источником ВПГ-инфекции является больной или вирусоноситель. Вирус передается воздушно-капельным, контактным, трансфузионным путями и при трансплантации органов. Во время беременности инфицирование плода может происходить трансплацентарным и трансцервикальным путями.

Генитальный герпес (ГГ), являющийся клинической разновидностью простого герпеса, относится к одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и отличается от других болезней, входящих в эту группу, пожизненным носительством возбудителя в организме человека. Основная роль в этиологии ГГ принадлежит ВПГ-2, но возбудителями этой патологии могут становиться и ВПГ-1, и ассоциации обоих типов ВПГ. Распространенность ВПГ-2-инфекции в популяции колеблется от 7% до 40% и в среднем составляет 20%. Только у 5% инфицированных имеются клинические проявления ГГ, в остальных случаях он протекает субклинически или бессимптомно. ВПГ-1 инфицировано более 90% взрослого населения планеты, а первичное инфицирование происходит еще в период новорожденности и в раннем детстве. Наличие антител к ВПГ-1 увеличивает частоту бессимптомного течения инфекции ВПГ-2. Передача ВПГ-2 происходит в основном половым путем (через слизистые оболочки половых органов), возможен также контактный путь передачи, входными воротами при этом служит поврежденная кожа [3, 5, 6].

ГГ встречается во всех популяционных группах, самая высокая заболеваемость регистрируется в возрасте 20–29 лет, а второй пик приходится на возраст 35–40 лет. Развитие герпетического процесса зависит от степени инфицированности организма и состояния иммунного статуса. Обострения могут повторяться с различной частотой: легкая степень характеризуется редкими рецидивами (1–2 раза в год) и ремиссией не

менее 6 мес; средняя тяжесть заболевания – 3–5 рецидивов в год с продолжительностью ремиссии 3 мес; тяжелое течение – 6 и более рецидивов в год с ремиссией от нескольких дней до 6 нед. По клинической картине ГГ подразделяют на 4 типа: первый клинический эпизод первичного ГГ; первый клинический эпизод при существующем ГГ; рецидивирующий ГГ (РГГ); атипичный ГГ; бессимптомный ГГ.

При первом клиническом эпизоде первичного ГГ пациент ранее никогда не отмечал у себя его симптомов и в его крови отсутствуют антитела к ВПГ. При этом типе заболевания клинические проявления наиболее выражены. Инкубационный период продолжается в среднем около 1 нед. Клинически данный тип характеризуется появлением сгруппированных болезненных пузырьков, расположенных в области наружных и внутренних половых органов. Новые высыпания могут появляться до 10-го дня от начала заболевания. Пузырьки превращаются в пустулы, которые вскрываются с образованием язв. Вокруг язв остаются сероватые корочки, покрывающие стенки пузырьков. У некоторых больных отмечаются лихорадочное состояние, головная боль, общее недомогание. Заживление происходит на 15–20-й день [1, 2].

У женщин чаще всего поражаются половые губы, вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала, но могут возникать и поражения промежности, перианальной области, бедер и ягодиц, причем у 70–90% женщин диагностируют цервицит.

При РГГ реактивация процесса происходит обычно в первые несколько месяцев после первичного эпизода заболевания. Проявления РГГ могут быть различными: от бессимптомного выделения вируса или легких симптомов до очень болезненных сливных изъязвлений с четкими границами.

Провоцирующими факторами рецидивов часто служат другие инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, длительные переохлаждения, психические или физические стрессы, острые дисфункции или циклические (менструации) изменения гормонального статуса. Важно иметь в виду, что при РГГ выделение вируса продолжается не менее 4 дней.

Диагноз «атипичный ГГ» устанавливают в тех случаях, при которых специфические проявления ВПГ-инфекции половых органов скрыты симптоматикой сопутствующих местных инфекционных заболеваний.

Бессимптомный ГГ характеризуется реактивацией ВПГ без развития симптомов заболевания. Несмотря на то что количество вирусных частиц при данном типе заболевания значительно меньше, чем при клинически выраженных типах, эта форма болезни имеет особо важное эпидемиологическое значение в связи с тем, что именно больные с бессимптомным ГГ чаще всего являются источником инфицирования своих половых партнеров и детей [4, 7, 8].

Возбудитель герпетической инфекции (ГИ) – вирус простого герпеса ВПГ отвечает всем классическим требованиям латентно-персистирующей инфекции: способность вируса к переходу в состояние «внутриклеточной интеграции», когда воздействие на него гуморальных и клеточных иммунных механизмов исключено; при персистенции вирус не иммуногенен; вирус персистирует, но не вызывает гибель клетки-хозяи-



Рис. 1. Цикл развития вируса

на; вирус размножается в тех клетках, в которых не обеспечивается его полная экспрессия (рис. 1).

Основная задача терапии ГГ – ускорение процессов эпителизации, уменьшение количества рецидивов и удлинение периода ремиссии. В настоящее время для лечения ГИ используются противовирусная терапия, иммунотерапия и комбинация этих методов в зависимости от фазы и тяжести течения заболевания.

Современный подход в лечении рецидивирующего герпеса – использование препаратов с доказанным противовирусным эффектом, что обеспечивает этиотропную направленность лечения в период обострения, так и в межрецидивный период. Препаратами выбора во всем мире являются ациклические нуклеозиды (АН) – ацикловир и его производные – валацикловир, фамцикловир, пенцикловир. Уникальность противогерпетического действия АН обусловлена несколькими моментами. Во-первых, АН активируются специфическим ферментом герпесвирусов, что обуславливает их избирательность по отношению к ВПГ без вмешательства в биохимию свободных от вируса клеток. Во-вторых, тимидинкиназа (гуанилаткиназа) герпесвирусов связывается с химиопрепаратами в тысячу раз быстрее, чем клеточная, что приводит к накоплению действующего вещества исключительно в инфицированных клетках и объясняет отсутствие мутагенных, тератогенных, цитотоксических свойств даже при длительном приеме. В-третьих, ДНК-полимераза герпесвирусов всегда ошибочно включает фосфорилированные АН в концевые участки синтезируемых новых вирусных ДНК вместо естественно дезоксирибонуклеотидов, в результате чего нарушается репликация возбудителя.

**Цель исследования:** оценка влияния системной терапии валацикловиром (Герпевал) на иммунный статус и динамику клинических проявлений рецидивирующей ГИ средней степени тяжести в сравнении с ацикловиром.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диагностическое обследование, лечение и последующее наблюдение были проведены 120 пациенткам фертильного возраста (от 22 до 36 лет) с РГГ. Для верификации диагноза использовали методики прямой детекции возбудителя при помощи исследования содержимого пузырьковых элементов, отделяемого дна эрозивных и язвенных элементов: ПРИФ и ПЦР. Серологическая ИФА-диагностика в качественной и количественной модификациях позволяла оценить активность инфекционного процесса.

Об эффективности работы клеточного звена иммунной системы судили по результатам определения в крови абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, данных моноклонального иммунофенотипирования лимфоцитов с подсчетом абсолютного количества клеток, несущих маркеры CD4 и CD8. Состояние гуморального иммунитета оценивали по уровню биосинтеза иммуноглобулинов (Ig) классов А, G, М в реакции преципитации методом радиальной иммунодиффузии. Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови изучали по отношению к суточной тест-культуре *Staphylococcus aureus* с густотой взвеси 1 млрд микробных тел в 1,0 мл, а также постановкой лизосомально-катионного теста. Исследование системы комплемента в сыворотке крови заключалось в определении термолabileй системы белков сыворотки – комплемента классического пути. Иммунные комплексы в крови определяли при помощи спектрофотометра с длиной волны 450 нм, учитывая оптическую плотность разведенной сыворотки, что соответствовало концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Из цитокиновых показателей в сыворотке крови на многоканальном автоматическом спектрофотометре методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли, ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$  [12–15].

Герпевал назначали по краткосрочной противорецидивной схеме по 500 мг 2 раза в сутки, продолжительность приема составляла 5 дней (n=60). Во всех случаях наблюдали генитальную локализацию первичных элементов. В группе контроля (n=60) применялся ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки с приблизительным интервалом 4 ч между приемами.

Данные результатов иммунологического обследования пациентов с проявлениями ГИ представлены в табл. 1 и 2. Достоверные отличия получены при сравнении показателей, характеризующих работу клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Таблица 1

Показатели иммунограмм пациенток исследуемой группы, n=60

| Показатель            | До лечения       | После лечения    | Через 1 мес       |
|-----------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Лейкоциты, $10^9$ /л  | 4,17 $\pm$ 0,05  | 5,83 $\pm$ 0,25  | 6,18 $\pm$ 0,05   |
| Лимфоциты, $10^9$ /л  | 1,21 $\pm$ 0,02  | 2,24 $\pm$ 0,12  | 2,43 $\pm$ 0,1    |
| CD4/CD8               | 0,61 $\pm$ 0,02  | 1,57 $\pm$ 0,05  | 1,89 $\pm$ 0,08   |
| IgG, г/л              | 22,03 $\pm$ 0,74 | 11,59 $\pm$ 0,08 | 12,54 $\pm$ 0,05  |
| IgA, г/л              | 2,01 $\pm$ 0,11  | 2,04 $\pm$ 0,5   | 2,01 $\pm$ 0,4    |
| IgM, г/л              | 2,0 $\pm$ 0,1    | 1,2 $\pm$ 0,04   | 1,43 $\pm$ 0,06   |
| ЦИК, у.е.             | 28,24 $\pm$ 1,29 | 8,58 $\pm$ 0,12  | 8,16 $\pm$ 0,05   |
| ИНФ- $\alpha$ , пг/мл | 22,07 $\pm$ 1,67 | 98,58 $\pm$ 2,95 | 103,05 $\pm$ 3,15 |
| ИЛ-6, пг/мл           | 4,95 $\pm$ 0,37  | 3,31 $\pm$ 0,12  | 3,58 $\pm$ 0,18   |

Показатели иммунограмм пациенток контрольной группы, n=60

| Показатель                    | До лечения | После лечения | Через 1 мес |
|-------------------------------|------------|---------------|-------------|
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 4,09±0,04  | 5,63±0,11     | 6,13±0,1    |
| Лимфоциты 10 <sup>9</sup> /л  | 1,19±0,01  | 2,11±0,04     | 2,28±0,05   |
| CD4/CD8                       | 0,59±0,03  | 1,63±0,05     | 1,91±0,04   |
| IgG, г/л                      | 21,93±0,71 | 11,37±0,05    | 12,39±0,05  |
| IgA, г/л                      | 2,03±0,13  | 2,11±0,7      | 2,07±0,8    |
| IgM, г/л                      | 2,1±0,11   | 1,18±0,07     | 1,49±0,06   |
| ЦИК, у.е.                     | 29,01±1,02 | 8,46±0,08     | 8,03±0,07   |
| ИНФ-α, пг/мл                  | 22,08±1,71 | 96,67±3,83    | 100,05±3,81 |
| ИЛ-6, пг/мл                   | 5,01±0,13  | 3,25±0,15     | 3,54±0,13   |

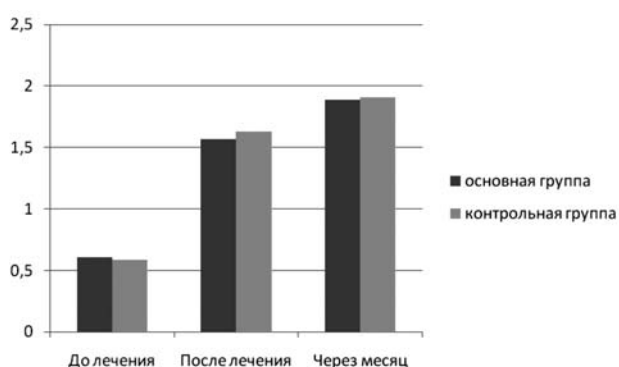


Рис. 2. Динамика иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8)

Достоверное снижение процентного содержания CD4 на фоне роста относительных значений CD8 приводило к функциональным нарушениям, проявившимся в 3-кратном снижении иммунорегуляторного индекса. При этом на фоне повышения супрессорной функциональной активности абсолютные показатели CD8 достоверно снижались. Угнетение количественных параметров, а также функциональной активности клеток лимфоцитарного ряда неизменно должно приводить к снижению процессов их бластной трансформации и уменьшению синтеза этими клетками интерферонов (ИНФ), что и наблюдали на примере содержания ИНФ-α в периферической крови. Высокая функциональная активность В-клеток подтверждалась возрастающими значениями иммуноглобулинов в периферической крови.

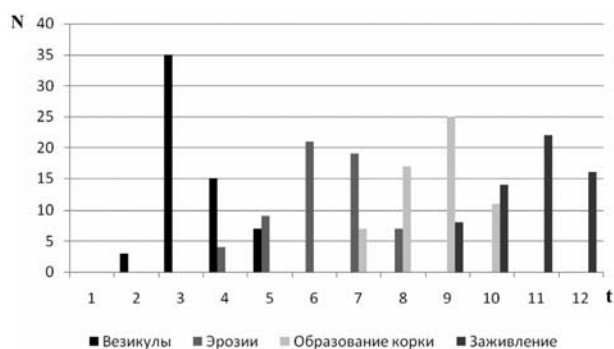


Рис. 3. Динамика клинических проявлений ГИ (основная группа, n=60)

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследования установлено, что динамика нормализации иммунологических показателей у пациенток исследуемой и контрольной групп была сходной. В частности, значения иммунорегуляторного индекса возрастали от 0,61 до 1,89 и от 0,59 до 1,91 соответственно (рис. 2).

Под влиянием этиотропной терапии у больных обеих групп происходило уменьшение клинических проявлений ГИ – эритемы, отека, везикулезных высыпаний, кожного зуда, а также площади очага поражения. Исчезновение симптомов заболевания происходило в следующей последовательности: эритема, отек – на 1–2-е сутки; везикулезные высыпания – на 2–4-е сутки; формирование эрозивных дефектов – на 5–7-е сутки, образование и отпадание корок – на 7–10-е сутки. Полный клинический эффект отмечался к исходу 8–11-х суток. Положительная динамика клинических проявлений была подобной как у больных основной группы, так и контрольной. Разрешение клинических проявлений наступало практически одновременно с контрольной группой. Образование и отторжение корочек у больных основной и контрольной групп было подобным, что свидетельствует о хорошей эффективности исследуемых препаратов (рис. 3, 4).

Отмечена также положительная сопоставимая динамика субъективных жалоб у больных основной и контрольной групп в ходе проведенного лечения (рис. 5, 6).

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает оценка пациентами проведенной терапии. По их мнению, по сравнению с предшествующим лечением, системная терапия валацикловиром отличалась удобством, не требовала от них временных затрат, была проведена без ущерба работе и семье,

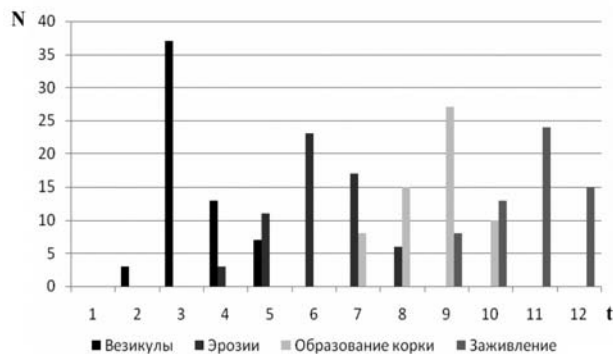


Рис. 4. Динамика клинических проявлений ГИ (группа контроля, n=60)



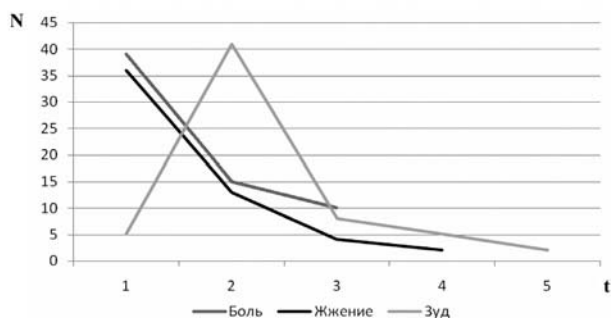


Рис. 5. Динамика субъективных жалоб у пациенток (основная группа, n=60)

материальные расходы были оправданными и соответствовали полученным результатам.

Таким образом, можно говорить о выполнении всех основных принципов комплаентности, предъявляемых к стандартам современного лечения ГИ.

### ВЫВОДЫ

По результатам данной работы можно сделать выводы, что на фоне терапии валацикловиrom (Герпевал), вне зависимости от типов наблюдаемых иммунодефицитов, проис-

### До питання вдосконалення протирецидивної терапії геніального герпесу

В.А. Бенюк

За результатами даної роботи можна зробити висновки, що на тлі терапії валацикловиrom (Герпевал), незалежно від типів спостережуваних імунodefіцитів, відбувається нормалізація імунної системи, про що свідчать показники клітинної та гуморальної ланок. Герпевал за основними критеріями ефективності та переносимості можна порівняти з ацикловиrom. Препарати порівняння проявили високий профіль безпеки, тому що всі пацієнтки добре перенесли лікування і не було відзначено побічних ефектів. Терапія валацикловиrom є зручною, дозволяє підвищити якість життя пацієнток, відновити їхню соціальну адаптацію та гармонію сексуальних відносин.

**Ключові слова:** генітальний герпес, протівірусна терапія, валацикловиrom, ацикловиrom, імунна система, ефективність, безпеність.

### Сведения об авторе

Бенюк Василий Алексеевич – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г.Шевченко, 13.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бряжжикова Т.Т., Юрлова Т.Т. Герпетическая инфекция: профилактика и лечение // Врач. – 2004. – № 2. – С. 47–48.
2. Ершов Ф.И. Антигерпетики // Герпес. – 2006. – № 1. – С. 5–11.
3. Бенюк В.А., Никонюк Т.Р., Щерба Е.А. Этиопатогенетические подходы к лечению рецидивировующего генитального герпеса. Здоровье женщины, 2009, № 2 (38). – С. 179–182.
4. Бенюк В.О. та співавт. Стан гуморального імунітету у жінок, хворих на хронічний рецидивуючий кандидозно-герпетичний вульвовагініт. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 413–416.
5. Бенюк В.О., та співавт. Стан клітинного імунітету у жінок, хворих на хронічний рецидивуючий кандидозно-герпетичний вульвовагініт. Збірник наукових праць

Статья поступила в редакцию 16.09.2013

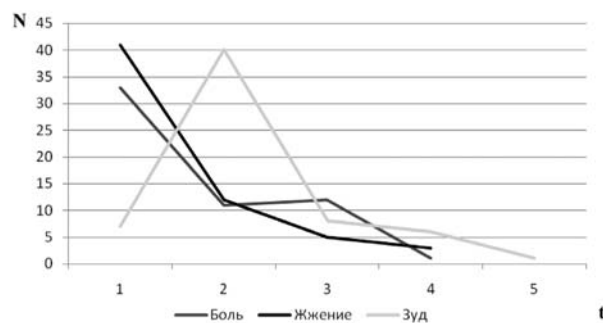


Рис. 6. Динамика субъективных жалоб у пациенток (група контролю, n=60)

ходит нормализация иммунной системы, о чем свидетельствуют показатели клеточного и гуморального звеньев. Препарат Герпевал (валацикловиrom производства ПАО «Фитофарм») по основным критериям эффективности и переносимости сравним с ацикловиrom. Препараты сравнения проявили высокий профиль безопасности, так как все пациентки хорошо перенесли лечение и не было отмечено побочных эффектов. Терапия валацикловиrom (Герпевал) является удобной, позволяет повысить качество жизни пациенток, восстановить их социальную адаптацию и гармонию сексуальных отношений.

### On improvement of preventive treatment of genital herpes

V.A. Benyuk

In the results of this study it is concluded that during therapy with valacyclovir (Herpeval), regardless of the type observed immunodeficiencies, a normalization of the immune system occurs, as evidenced by indicators of cellular and humoral immunity. Herpeval under basic criteria of efficacy and safety is comparable to acyclovir. Preparations comparison showed a high safety profile, as well as all patients have completed treatment and there were no side effects. Valacyclovir therapy is convenient, can improve the quality of life of patients and also restore their social adaptation and harmony of sexual relations.

**Key words:** genital herpes, antiviral therapy, valacyclovir, acyclovir, immune system, efficacy, safety.

6. Шабалин А.Р. Иммуные нарушения и их коррекция с генитальной герпесвирусной инфекцией // Дерматология та венерология. – 2002. – № 2. – С. 47–50.
7. Brantley JS, Hicks L, Sra K, Tying SK. Valacyclovir for the treatment of genital herpes. Expert Rev Anti Infect Ther. – 2006 Jun; 4(3): 367–76.
8. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, Aymard M, Ortonne JP, Pouget F, Revuz J, Decazes JM, Malkin JE. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. – Br J Dermatol. – 2001 Apr; 144(4): 818–24.
9. Fife KH, Warren TJ, Ferrera RD, Young DG, Justus SE, Heitman CK, Burroughs SM. Effect of valacyclovir on viral shedding in immunocompetent patients with recurrent herpes simplex virus 2 genital herpes: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Mayo Clin Proc. 2006 Oct; 81(10): 1321–7.
10. Fife KH, Warren TJ, Justus SE, Heitman CK. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of valacyclovir for the suppression of herpes simplex virus type 2 genital herpes in newly diagnosed patients. Sex Transm Dis. 2008 Jul; 35(7): 668–73.
11. Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A, Guillaume JC, Lechat P, Chosidow O. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. J Am Acad Dermatol. – 2007 Aug; 57(2): 238–46.
12. Leone P.A., Trotter S., Miller M.

13. Sharp RP, Gales BJ. Short-course oral antiviral treatment for recurrent genital herpes. Ann Pharmacother. 2003 Dec; 37(12): 1900–3.
14. Sperling RS, Fife KH, Warren TJ, Dix LP, Brennan CA. The effect of daily valacyclovir suppression on herpes simplex virus type 2 viral shedding in HSV-2 seropositive subjects without a history of genital herpes. Sex Transm Dis. 2008 Mar; 35(3): 286–90.
15. Spruance S, Aoki FY, Tying S, Stanberry L, Whitley R, Hamed K. Short-course therapy for recurrent genital herpes and herpes labialis. J Fam Pract. 2007 Jan; 56(1): 30–6.

# Швидко та влучно



## ГЕРПЕВАЛ 500

VALACICLOVIRUM



- Скорочує строки лікування герпетичної інфекції
- Попереджує виникнення та розповсюдження висипів
- Зменшує частоту та тяжкість рецидивів



[www.fitofarm.ua](http://www.fitofarm.ua)

Інформація про лікарський препарат ГЕРПЕВАЛ 500. СКЛАД: Діюча речовина: валацикловір (валацикловір). 1 таблетка містить валацикловіру гідрохлориду (у перерахуванні на 100% валацикловіру) 500 мг. ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг № 10; № 10x2; № 10x4 у блистерах. Р.Л. № UA/8308/01/01 від 30.05.2008. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: Фармакодинаміка. Протівірусний засіб. Валацикловір є пролікам і в організмі людини швидко та майже повністю перетворюється на ацикловір і валі. Механізм дії зумовлений специфічним пригніченням ДНК-полімери ази вірусів герпесу: Herpes simplex I, II типу, вірусу Varicella zoster. Механізм активної відносної вірусу Епіштейна-Барра, цитомегаловірусу та вірусу герпесу людини VI типу. В середині інфікованої вірусом клітини ацикловір конкурентно взаємодіє з вірусною тимідиназою і поступово фосфорилується до моно-, ди- та трифосфату. Ацикловіру трифосфат діє як неспецифічний інгібітор та субстрат для вірусної ДНК-полімери ази, замість дезоксирибонуклеозиду вбудовується у вірусну ДНК і сприяє розриву ланцюга. Обмежені подолання реплікації вірусної ДНК без ушкодження клітин хазяїна. Зменшує частоту і вираженість, а також скорочує тривалість Valaciclovir добу-асцикловіраного болювального синдрому, у тому числі постради та післяперелічної черевиті. ПОКАЗАННЯ: Епізодичний герпес, лікування і профілактика (супресія) рецидивів інфекції шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом Herpes simplex типів I і II (включно з новими вибухами і рецидивуючий генітальний герпес); латентний герпес; профілактика цитомегаловірусної інфекції після трансплантації органів. Препарат застосовують також для зменшення ризику передачі вірусу від хворих на генітальний герпес. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Препарат застосовують внутрішньо, незалежно від прийому їжі. Режим дозування встановлюють індивідуально, залежно від показань, стану імунної системи і функції нирок. Найбільша ефективність терапії спостерігається у випадку, якщо лікування розпочинається у випадку, якщо лікування розпочинається упродовж 48 годин після першого прояву ознак або симптомів захворювання. При рецидивах препарат рекомендується призначати вже у продромальному періоді або при появі перших елементів герпетичного висипу. При опоруальному герпесі: дорослим — по 1000 мг (2 таблетки) 3 рази на добу упродовж 7 днів. При нирковій недостатності дозу знижують: при кліренсі креатиніну 15-30 мл/хв — по 1000 мг (2 таблетки) 2 рази на добу, при кліренсі креатиніну менше 15 мл/хв — по 500 мг (1 таблетка) 1 раз на добу. Для лікування загострень Herpes simplex: дорослим — по 500 мг (1 таблетка) 2 рази на добу. При лікуванні заворовань, спричинених вірусом Herpes simplex: дорослим — по 500 мг (1 таблетка) 2 рази на добу. При лікуванні рецидивів тривалість курсу становить 3-5 днів, при лікуванні більш тяжких первинних вибухів тривалість курсу повинна бути збільшена до 10 днів. При нирковій недостатності: при кліренсі креатиніну менше 15 мл/хв — по 500 мг (1 таблетка) 1 раз на добу. Для лікування табельного герпесу можлива апаратурна схема: по 2000 мг (4 таблетки) 2 рази з інтервалом близько 12 годин (не рідше ніж через 6 годин) після прийому першої дози. За цією схемою тривалість лікування на повну перевищує 1 день. При нирковій недостатності: при кліренсі креатиніну 31-49 мл/хв — по 1000 мг (2 таблетки) 2 рази протягом 1 дня, при кліренсі креатиніну 15-30 мл/хв — по 500 мг (1 таблетка) 2 рази протягом 1 дня, при кліренсі креатиніну менше 15 мл/хв — по 500 мг (1 таблетка) однократно. Для профілактики (супресії) рецидивів інфекції, спричинених вірусом Herpes simplex: дорослим з нормальним імунним статусом — по 500 мг (1 таблетка) 1 раз на добу; хворим з дрібними загостреннями (10 та більше епізодів на рік) може бути більш ефективним призначення по 250 мг (0,5 таблетки) 2 рази на добу; пацієнтам з імунodefіцітом — по 500 мг (1 таблетка) 2 рази на добу. Тривалість лікування — 4-12 місяців. При нирковій недостатності при кліренсі креатиніну менше 15 мл/хв: при нормальному стані імунітету — по 250 мг (0,5 таблетки) 1 раз на добу, при імунodefіціті — по 500 мг (1 таблетка) 1 раз на добу. Для профілактики передачі вірусу генітального герпесу від інфікованого партнера: дорослим герпо сексуальним особам із нормальним імунітетом з генітальним герпесом, у яких виявлено до 9 загострень упродовж року — по 500 мг (1 таблетка) 1 раз на добу щодня. Тривалість прийому при регулярних статевих контактах — протягом року і більше, при нерегулярних прийом препарат необхідно розпочинати за 3 дні до передбачуваного статевого контакту. При нирковій недостатності при кліренсі креатиніну менше 15 мл/хв по 250 мг (0,5 таблетки) 1 раз на добу. Для профілактики цитомегаловірусної інфекції після трансплантації органів: дорослим та дітям старше 12 років — по 2000 мг (4 таблетки) 4 рази на добу. Препарат призначають якомога раніше після трансплантації, курс лікування становить 90 днів, але може бути продовжений у пацієнта з високим ризиком розвитку інфекції. При нирковій недостатності: при кліренсі креатиніну 50-75 мл/хв — по 1500 мг (3 таблетки) 4 рази на добу, при кліренсі креатиніну 25-50 мл/хв — по 1500 мг (3 таблетки) 3 рази на добу, при кліренсі креатиніну 10-25 мл/хв — по 1500 мг (3 таблетки) 2 рази на добу, при кліренсі креатиніну менше 10 мл/хв — по 1500 мг (3 таблетки) 1 раз на добу. ПРОТИПОКАЗАННЯ: Зниження, вагітність, період годування груддю, підвищена чутливість до ацикловіру/Валіко компонентів препарату, дитячий вік до 12 років. ПОВНІЧНІ РЕАКЦІЇ: З боку центральної нервової системи: головний біль; рідко — запаморочення, порушення і сплутаність свідомості, галюцинації; дуже рідко — оборонні неврологічні порушення (збудження, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні симптоми, судороги, енцефалопатія, кома. Зазначені реакції оборони і звичайно спостерігаються у хворих з порушеннями функції нирок або при інших сильних станах. З боку дихальної системи: іноді — диспное. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, рідко — дискомфорт у черевній порожнині, блювання, діарея; дуже рідко — оборонне підвищення активності печінкових трансаміназ. З боку системи крові: дуже рідко — лейкопенія (головним чином, у хворих з імунodefіцітом), тромбоцитопенія. З боку нирок і сечовидільної системи: рідко — порушення функції нирок; дуже рідко — гостра ниркова недостатність. Алергічні реакції: рідко — шкірний висип, свербіж, фото-сенсibiliзація; дуже рідко — криліянка, ангіо-неврологічний набряк. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних спеціалістів. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування. Виробник: ПАТ «Фітофарм», вул. Шовковика, 42/44, м. Київ, 01004, тел./факс: +38 (044) 399-52-91, e-mail: info@fitofarm.ua

# Роль иммунологических факторов в повышении эффективности вспомогательных репродуктивных технологий при сочетанных формах бесплодия

Ю.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, М.М. Адамов<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Клиника репродуктологии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что к информативным клинико-анамнестическим и гормональным факторам, определяющим исход цикла вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у больных репродуктивного возраста с сочетанными формами бесплодия, относят: возраст больной; индекс массы тела; наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия; уровень свободного тестостерона в крови; содержание прогестерона в крови на 20–22-й день менструального цикла, а также определение в фолликулярной жидкости яичников цитокинов.

**Ключевые слова:** бесплодие, иммунология, вспомогательные репродуктивные технологии.

На сегодняшний день одним из направлений лечения бесплодия является использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота наступления беременности и родов после чего составляют соответственно 29,1% и 21,5% (данные Европейского общества репродукции человека, 2011 г.). Повышение эффективности ВРТ связано с исследованиями, направленными на изучение регуляторных механизмов репродуктивных процессов, прогнозирование их нарушений и определение подходов к коррекции. В этом плане одно из центральных мест занимает проблема иммунологической регуляции репродуктивной функции женщины. Известно, что иммунокомпетентные клетки (макрофаги, лимфоциты) и продуцируемые ими цитокины (интерлейкины, ростовые факторы, хемокины) принимают участие в механизмах фолликулогенеза, овуляции, формирования и функционирования желтого тела, циклических морфофункциональных изменений эндометрия, оплодотворении и имплантации [1–6].

Несмотря на значительное число научных публикаций по ВРТ, нельзя считать все вопросы полностью решенными, особенно в плане повышения их эффективности с учетом основных иммунологических факторов.

**Цель исследования:** изучить роль цитокинов в эффективности гонадотропной стимуляции яичников в цикле ВРТ и его исходах у женщин репродуктивного возраста с сочетанными формами бесплодия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами были обследованы 70 женщин репродуктивного возраста, которые составили следующие группы: основную (n=30), сравнения (n=30) и контрольную (n=10). Исследование проводили на базе клиники репродуктологии Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского.

Критериями включения в основную группу являлись: возраст 25–38 лет; бесплодие (эндокринное, трубно-перитонеальное, сочетанное); программа ВРТ; стимуляция яичников препаратами гонадотропинов; наступление беременности после настоящей программы ВРТ (визуализация плодного яйца при ультразвуковом исследовании (УЗИ) через 3 нед после переноса эмбрионов). Критерии включения в группу сравнения: возраст 25–38 лет; бесплодие (эндокринное, трубно-перитонеальное, сочетанное); программа ВРТ; отсутствие беременности после настоящей программы ВРТ.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 25–32 года; наличие беременности, закончившейся родами, в анамнезе. Контрольную группу составили пациентки, принимающие участие в программе «Донорство ооцитов». Критерии исключения для основной группы и группы сравнения были общими: гипер- и гипогонадотропная овариальная недостаточность; удаление одного или обоих яичников в анамнезе; тяжелые степени астеноэрозоспермии, азооспермия; единственная причина бесплодия – мужской фактор; ожирение II–III степени.

В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, эндокринологические, морфологические, статистические и иммунологические, которые включали определение уровня цитокинов в фолликулярной жидкости методом мультиплексного анализа белков – MCP-1 (моноцитарного хемотаксического протеина 1), MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, эотаксина, IP-10 (интерферон-индуцируемого протеина 10), IL-8, фракталикина, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-10, IL-1ra) и определение методом PCR в биоптатах эндометрия экспрессии мРНК хемокинов (MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, эотаксина, IP-10, IL-8, фракталикина) и их рецепторов (CXCR1, 2, 3, 4; CX3CR1; CCR1, 3, 4, 5, 7).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин в основной группе составил 32,2 $\pm$ 4,3 года, длительность бесплодия – 6,2 $\pm$ 3,7 года. 46,7% больных данной группы имели в прошлом беременности (13,3% – роды, 30,0% – искусственные аборты, 3,3% – самопроизвольные аборты, 3,3% – неразвивающиеся беременности). В структуре сопутствующей гинекологической заболеваемости у пациенток основной группы выявлены: хронический сальпингоофорит (36,7%), лейомиома матки (10,0%), наружный генитальный эндометриоз



I–II степени тяжести (23,3%), аденомиоз (6,7%). 36,7% пациенток основной группы перенесли в анамнезе диагностическую и/или операционную лапароскопию, 26,7% – диагностическую и/или операционную гистероскопию.

Средний возраст женщин в группе сравнения составил  $33,7 \pm 4,2$  года, длительность бесплодия –  $5,7 \pm 3,2$  года. 63,3% больных данной группы в прошлом имели беременность (26,7% – срочные роды, 16,7% – эктопическую беременность, 43,3% – искусственный аборт, 6,7% – самопроизвольный аборт, 16,7% – неразвивающуюся беременность). В структуре сопутствующей гинекологической заболеваемости у пациенток группы сравнения выявлены: хронический сальпингоофорит (56,7%), лейомиома матки (16,7%), наружный генитальный эндометриоз I–II степени тяжести (26,7%), аденомиоз (13,3%). 46,7% пациенток группы сравнения перенесли в анамнезе диагностическую и/или операционную лапароскопию, 56,7% – диагностическую и/или операционную гистероскопию.

Контрольную группу составили здоровые женщины, принявшие участие в программе «Донорство ооцитов». Все они состояли в браке, в анамнезе имели роды, закончившиеся рождением здорового ребенка. Средний возраст пациенток составил  $29,7 \pm 3,9$  года.

С помощью корреляционного анализа определено, что количество растущих при гонадотропной стимуляции фолликулов имеет достоверную прямую корреляционную зависимость от содержания в фолликулярной жидкости цитокинов: IL-10 ( $R_c=0,31$ ;  $p<0,05$ ), IFN $\gamma$  ( $R_c=0,32$ ;  $p<0,05$ ), MIP-1 $\beta$  ( $R_c=0,32$ ;  $p<0,05$ ), RANTES ( $R_c=0,38$ ;  $p<0,01$ ) и TNF $\alpha$  ( $R_c=0,27$ ;  $p<0,05$ ). Выявлено, что имеется прямая корреляционная зависимость между количеством ооцитов, полученных при пункции яичников, и содержанием в них цитокинов IL-10, IFN $\gamma$ , GM-CSF, MIP-1 $\beta$ , RANTES и TNF $\alpha$ . У больных с отрицательным результатом цикла ВРТ уровень IL-13 в фолликулярной жидкости яичников во время стимуляции в 2 раза выше такового у больных с наступившей после ВРТ беременностью.

С помощью корреляционного анализа была выявлена достоверная взаимосвязь между уровнями цитокинов в фолликулярной жидкости. Так, содержание IL-10 коррелировало с концентрацией IL-6 ( $R_c=0,76$ ;  $p<0,0001$ ), зотаксина ( $R_c=0,62$ ,  $p<0,0001$ ), MCP-1 ( $R_c=0,62$ ,  $p<0,0001$ ) и G-CSF ( $R_c=0,56$ ;  $p<0,0001$ ), а содержание IL-2 – с GM-CSF ( $R_c=0,59$ ;  $p<0,0001$ ) и IL-15 ( $R_c=0,78$ ;  $p<0,0001$ ), что может свидетельствовать о сходных клеточных источниках синтеза указанных факторов в тканях яичника.

Полифункциональные цитокины IL-10, IL-4, IL-13 относят к цитокинам, характерным для так называемого Th-2-иммунного ответа, доминирующего при нормальном течении беременности. IL-10 и IL-4 обладают выраженным противовоспалительным эффектом, регуляторными свойствами в отношении цитотоксических и хелперных Т-лимфоцитов, NK-клеток, В-лимфоцитов и дендритных клеток. IL-10 способен также ингибировать апоптоз клеток, индуцированный TNF $\alpha$  или IFN $\gamma$ . IL-13 продуцируется преимущественно активированными Т-клетками и является мощным модулятором активности моноцитов и В-клеток, не оказывая, в отличие от IL-4, прямого биологического влияния на Т-клетки. Кроме этого, существуют данные о способности IL-13 оказывать ингибирующий эффект на продукцию других цитокинов, стимулирующих начало воспалительного процесса.

Возрастание продукции цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в яичниках при их стимуляции, вероятно, обеспечивается высоким содержанием и активацией в них иммунокомпетентных клеток (ИКК). Кроме этого, секреция цитокинов обеспечивается гранулезными клетками

растущих фолликулов. TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , GM-CSF вовлечены в развитие и рост фолликула, сигнальное взаимодействие между ооцитом и окружающими его соматическими (гранулезными) клетками, баланс процессов пролиферации и апоптоза клеток фолликула, регулируют ангиогенез и синтез стероидных гормонов в яичнике. TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  через активацию проапоптотических Вах-белков, протеинкиназы С или каспаз могут индуцировать апоптоз клеток фолликула. Синтезируемые в яичниках хемокины (RANTES, зотаксин, MIP-1 $\beta$ ), обладая хемоаттрактивным эффектом, привлекают в ткани яичника и активируют ИКК, которые, в свою очередь, секретируют цитокины, хемокины и факторы роста, обеспечивая избыточность цитокиновой регуляции фолликулогенеза.

Изученные в исследовании цитокины могут регулировать процесс ангиогенеза в яичнике. Так, TNF $\gamma$  и GM-CSF непосредственно или посредством индукции VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста) принимают участие в миграции, пролиферации эндотелиальных клеток, формировании капиллярных трубок и базальной мембраны. При этом TNF $\alpha$ , IL-10 могут оказывать и антиангиогенный эффект.

Итак, стимуляция яичников гонадотропинами сопровождается ростом фолликулов, рекрутированием и активацией ИКК с индукцией противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-13), провоспалительных цитокинов (IFN $\gamma$ ; GM-CSF; TNF $\alpha$ ) и хемокинов (MIP-1 $\beta$ ; RANTES), что, вероятно, необходимо для поддержания баланса апоптоза и пролиферации клеток гранулезы, регуляции ангиогенеза и стероидогенеза в яичниках.

Выявлена достоверная отрицательная корреляционная зависимость между качеством оплодотворения, частотой дробления эмбрионов с содержанием в фолликулярной жидкости цитокинов GM-CSF, IFN $\gamma$  и RANTES и положительная – между количеством перенесенных эмбрионов и содержанием в фолликулярной жидкости IL-15.

Полученные данные свидетельствуют о том, что усиление секреции в яичнике провоспалительных цитокинов может быть одним из механизмов неблагоприятного влияния стимуляции яичников гонадотропинами на ооцит. В настоящее время предполагается, что стимуляция яичников, ее режимы влияют на «качество» ооцита, потенции его к оплодотворению и темпы раннего развития эмбриона. Негативную роль могут играть высокие концентрации в крови эстрадиола, а также фармакологические препараты, использующиеся во время стимуляции яичников (гонадотропины, агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона). Полученные результаты подтвердили имеющиеся фундаментальные представления о том, что взаимодействие между ооцитом и соматическими клетками яичника является критическим для нормального течения оогенеза, оплодотворения и раннего развития эмбриона.

Заключительным этапом работы была разработка с помощью дискриминантного анализа критериев прогнозирования эффективности цикла ВРТ. Были выявлены 3 группы факторов, позволяющие прогнозировать наступление беременности после цикла ВРТ. К 1-й группе факторов относятся клинические (возраст, индекс массы тела больных, наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия), ко 2-й – гормональные (содержание в крови свободного тестостерона и прогестерона), к 3-й – иммунологические (содержание в фолликулярной жидкости яичников цитокинов IL-2, IL-4, IL-9, IL-13, IL-1ra, TNF $\alpha$  и GM-CSF), причем наиболее важным прогностическим значением обладает уровень IL-13.

Таким образом, в ходе настоящего исследования выявлено значение цитокинов в эффективности цикла ВРТ у больных репродуктивного возраста с сочетанными формами бесплодия и определены клинические, гормональные и

иммунологические факторы, позволяющие прогнозировать его исход.

### Выводы

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что к информативным клинико-анамнестическим и гормональным факторам, определяющим исход цикла ВРТ у больных репродуктивного возраста с сочетанными формами бесплодия, относят: возраст больной; индекс массы тела; наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия; уровень свободного тестостерона в крови; содержание прогестерона в крови на 20–22-й день менструального цикла, а также определение в фолликулярной жидкости яичников цитокинов.

### Роль імунологічних чинників у підвищенні ефективності допоміжних репродуктивних технологій у разі поєднаних форм безпліддя Ю.П. Вдовиченко, М.М. Адамов

Результати проведених досліджень свідчать, що до інформативних клініко-анамнестичних і гормональних чинників, які визначають

результат циклу допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у хворих репродуктивного віку з поєднаними формами безпліддя, відносять: вік хворої; індекс маси тіла; наявність трубно-перитонеального фактора безпліддя; рівень вільного тестостерону в крові; вміст прогестерону в крові на 20–22-й день менструального циклу, а також визначення в фолікулярній рідині яєчників цитокинів.

**Ключові слова:** безпліддя, імунологія, допоміжні репродуктивні технології.

### Role immunological factors in increase of efficiency of auxiliary reproductive technologies at combined barrenness forms

J.P. Vdovichenko, M.M. Adamov

Results of the spent researches testify that to informative clinical-anamnestic and to the hormonal factors defining an outcome of cycle ART at patients of reproductive age with combined forms of barrenness, carry: age of the patient; an index of weight of a body; presence tube-peritoneal barrenness factor; level of free testosterone in blood; the progesterone maintenance in blood for 20-22 day menstrual cycle, and also definition in a follicular liquid ovariums cytosines.

**Key words:** barrenness, immunology, auxiliary reproductive technologies.

### Сведения об авторах

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

**Адамов Михаил Маркович** – Клиника репродуктологии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: (050) 643-01-95. E-mail: madamov@mail.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вовк І.Б. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності / І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 4. – С. 147–149.
2. Юзько О.М., Юзько Т.А. Лапароскопія в діагностиці та лікуванні жіночої безплідності / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Клініч. анатомія та оперативна хірургія. – 2005. – № 2. – С. 35–36.
3. Anate M. Anovulatory infertility: a report of four cases and literature review / M. Anate, A.W. Olatinwo // Niger. J. Med. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 85–90.
4. Дубоссарская З.М. Эндокринное бесплодие у женщин: патофизиологические механизмы и подходы к лечению / З.М. Дубоссарская // Лікування та діагностика. – 2006. – № 1. – С. 39–45.
5. Корнацька А.Г. Місцевий гуморальний імунітет у жінок з поєднаними формами неплідності / А.Г. Корнацька // Лікар. справа. – 2008. – № 4. – С. 82–84.
6. Основы репродуктивной медицины: Практик. руководство / Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Альматео, 2011. – Р. 6: Бесплодие в браке. – С. 275–321.

Статья поступила в редакцию 29.07.2013

# Нові підходи до лікування первинного стрес-індукованого непліддя

О.Л. Льовкіна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Виходячи з того, що первинне стрес-індуковане непліддя є складним патологічним станом, що спричинює системний зсув гомеостатичної рівноваги, зумовлюючи глибокі зміни не лише у статевій системі, а й у загальному гормональному балансі організму, а також специфічні зміни у психоемоційній сфері жінок, які страждають на цю патологію, лікування первинного стрес-індукованого непліддя повинно бути комплексним, етіопатогенетично обґрунтованим і спрямованим на усунення причин непліддя.

**Ключові слова:** стрес-індуковане непліддя, гормональний баланс, схема лікування.

Виявлені у нашому дослідженні особливості змін у гормональному балансі, а також порушення психоемоційної сфери у жінок, які страждають на первинне стрес-індуковане непліддя, зумовили необхідність розроблення змін до існуючих схем лікування цієї патології, що забезпечували б поєднаний вплив на всі фактори, які призводять до виникнення та хронізації непліддя, давали можливість нормалізації гомеостатичної рівноваги організму, відновлення нормального психоемоційного стану, а також досягнення стійкого і тривалого терапевтичного ефекту.

Ураховуючи виявлені особливості психоемоційної сфери, гормонального гомеостазу у обстежених жінок, нами було розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я комплекс лікувальних заходів з метою корекції стрес-індукованого непліддя та успішного настання вагітності в подальшому.

Основу лікування обстежених жінок становила схема, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Лікувальні заходи були спрямовані на виявлені ланки патогенезу стрес-індукованих порушень репродуктивної функції: функціональну гіперпролактинемію, гіпопрогестеронемію, усунення психоемоційних стресів.

Відповідно до завдань дослідження серед обстежених жінок було сформовано дві однакові за кількісним та якісним складом групи чисельністю 60 пацієнток у кожній. У дослідження ввійшли жінки репродуктивного віку без органічної патології з боку статевої системи та жінки діагностованим за допомогою шкал реактивної, особистісної тривожності та гормональних змін стрес-індукованим непліддям. З метою забезпечення достовірності одержаних даних нами було проведено ретельне порівняння показників у жінок обох груп до початку лікування за рівнями гормонів, за рівнем та інтенсивністю стресового навантаження, а також за всіма дослідженими психологічними характеристиками з використанням відповідних методів статистично-математичного аналізу для виключення можливих похибок в оцінці ефективності традиційної і запропонованої терапії, пов'язаних з різним якісним складом основної та контрольної груп. Статистичний аналіз довів відсутність значущих розбіжностей у цих показниках в обох групах до початку лікування, що дало нам підстави для об'єктивного оцінювання результатів лікування за традиційною та запропонованою схемою.

Традиційна схема лікування включала рекомендації щодо зміни способу життя та психологічної саморегуляції і була спрямована на гормональну підтримку лютеїнової фази препаратом Дуфастон та фолієвою кислотою.

При виборі препаратів для лікування було враховано той факт, що досліджені групи складаються з жінок молодого віку, які не мали в минулому вагітностей і в подальшому бажають завагітніти. Тому нами були обрані препарати з мінімальною токсичністю на випадок, якщо під дією лікування настане вагітність.

Ми призначали фолієву кислоту у дозі 0,001 г тричі на добу курсом 3 міс. Дуфастон призначали по 10 мг 2 рази на добу з 15-го по 25-й день циклу.

Запропонована схема включала описану вище базисну терапію, а також була доповнена препаратами Мастодинон, Магне В<sub>6</sub> та рослинним препаратом Геларіум гіперікум.

Оскільки нами було виявлено у обстежених жінок функціональну стрес-індуковану гіперпролактинемію, виникла необхідність у застосуванні препаратів, які б знижували рівень пролактину. Ми призначали жінкам, які склали групу запропонованої терапії, Мастодинон по 30 крапель двічі на добу курсом у 3 міс.

Для лікування стрес-асоційованих порушень психіки традиційно використовують медикаментозні та немедикаментозні (психотерапія) засоби.

Водночас, специфічний характер дослідженого контингенту (молоді жінки, які активно прагнуть завагітніти, і у яких можливе настання вагітності в період лікування) накладає низку принципів обмежень у виборі психотропних препаратів і виключає використання значної кількості препаратів, які мають високий терапевтичний ефект щодо психоемоційних розладів, однак є небезпечними в плані тератогенності або порушення нормального менструального циклу. Тому з метою корекції психоемоційних розладів, виявлених у обстежених жінок, нами було включено до запропонованої схеми лікування препарат рослинного походження з екстракту звіробоя продріявленого (*Hypericum perforatum*) Геларіум гіперікум. Препарат призначали по 1 капсулі тричі на добу протягом 3 міс.

Недостатність магнію посідає важливе місце серед патологій елементного статусу у жінок. Стрес і метаболізм магнію тісно пов'язані і зумовлюють один одного. Фізіологічна роль магнію полягає в тому, що він гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі, знижує чутливість організму до дії негативних психоемоційних чинників, а відтак, виступає в якості стрес-протектору.

Ураховуючи це, ми включили до запропонованої схеми лікування препарат магнію – Магне В<sub>6</sub>. Препарат призначали по 2 таблетки тричі на добу курсом 3 міс.

У генезі первинного стрес-індукованого непліддя основну роль відіграють психоемоційні стреси. Саме тому нами була запропонована психокорекційна програма, що включала два етапи.

На першому етапі під час первинного огляду основу психотерапевтичної роботи складала раціональна психотерапія. Метою цього етапу було усвідомлення жінкою причин непліддя, формування її активної позиції щодо подолання непліддя, створення умов для терапевтичного співробітництва, свідомого і ретельного виконання жінкою рекомендованих нами лікувальних заходів. На цьому етапі також надавали рекомендації щодо зміни способу життя та вживання лікарських засобів.

Слід зауважити, що цей етап психотерапевтичної корекції був неодмінною складовою комплексної терапії всіх без виключення



пацієнток як в основній, так і в контрольній групі.

На другому етапі у жінок, які одержували запропоновану терапію, до комплексу лікувальних заходів було включено автогенне тренування (АТ) за методикою Й. Шульца (1932).

Особливості дослідженого контингенту і завдання, які стояли перед психотерапевтичним втручанням у даному дослідженні, повною мірою висвітлювалися першим, нижчим ступенем АТ, тому ми обмежилися застосуванням його у жінок, які входили до групи із запропонованою терапією.

Заняття проводили за такою схемою: перші три заняття, які включали опанування шести стандартних вправ першого ступеня, проводили щоденно або з перервою у один-два дні, надалі, для контролю за правильністю опанування методики АТ протягом 2 тиж проводили контрольні заняття з періодичністю від двох разів на тиждень до одного разу на три тижні, залежно від якості опанування жінкою методики АТ. Курс психотерапевтичного АТ тривав 3 міс, загальна кількість проведених з інструктором (нами) занять складала від 7 до 25. Самостійні сеанси АТ проводили жінки щоденно, з періодичністю від 1 разу на день до 5–6 разів на день залежно від стресорного навантаження.

Контрольні оцінювання показників гормонального гомеостазу, а також інтенсивності стресорного впливу та психологічних характеристик проводили через 3 міс від початку лікування. Оцінювання проводили за тією самою методикою, що застосовували для обстеження жінок до початку терапії.

При цьому було виявлено низку важливих закономірностей. Виявлені нами порушення у балансі статевих гормонів у жінок, які страждають на первинне стрес-індуковане непліддя, зокрема, суттєве зниження рівнів естрогенів та прогестинів, а також гіперпролактинемія і зростання рівня андрогенів, зумовлюють необхідність внесення корекції до існуючих схем лікування первинного стрес-індукованого непліддя з метою нормалізації гормонального гомеостазу і забезпечення передумов для настання вагітності.

Високе стресове навантаження і пов'язане з цим зростання в крові рівня гормонів стресу, зокрема, кортизолу, виявлене нами у жінок, які страждають на первинне стрес-індуковане непліддя, вимагає вдосконалення існуючих лікувальних заходів у напрямку стабілізації психоемоційного стану, усунення тривоги, зниженого настрою, недопущення хронізації стресу.

Підтвердження цих висновків та обґрунтуванням необхідності внесення коректив до схем лікування первинного стрес-індукованого непліддя є результати аналізу показників гормонального балансу під впливом традиційної та запропонованої терапії.

Певною мірою проблема гормонального дисбалансу у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям вирішується призначенням препарату Дуфастон, який є ізомером прогестерону і забезпечує замісну терапію при прогестероновій недостатності. Так, у жінок, які отримували запропоновану терапію, під впливом лікування не спостерігалось значущих змін у рівнях статевих гормонів у крові (табл. 1, 2). Як видно з даних табл. 1, 2, у цих жінок спостерігалось незначне підвищення рівня прогестерону в крові (середній рівень збільшився з  $8,89 \pm 8,12$  нг/мл до  $9,16 \pm 8,47$  нг/мл). При цьому варіабельність показників вмісту прогестерону у окремих жінок є надзвичайно великою. Фактично, під впливом лікування за традиційною схемою не відбувається значущих змін у динаміці вмісту ендogenous прогестерону, що підтверджується даними статистичного аналізу. Тому, на наш погляд, ізолюване призначення дидрогестерону при первинному стрес-індукованому неплідді є недостатнім, і існуючі схеми лікування вимагають удосконалення у напрямку розширення спектра дії на гормональний дисбаланс.

Натомість, у жінок, які отримували запропоновану терапію, під впливом лікування спостерігалось суттєве значуще збільшення рівнів ендogenous прогестерону в крові з наближенням його до нормальних показників (з  $10,66 \pm 8,00$  нг/мл до

$14,12 \pm 4,95$  нг/мл). Крім того, важливим позитивним ефектом лікування за запропонованою схемою є зменшення варіаційного розмаху показників, зникнення надто низьких та надто високих значень вмісту прогестерону, наближення їх до нормальних меж. Статистичний аналіз довів значущість виявлених розбіжностей.

Окрім порушення балансу гестагенів, у патогенезі первинного стрес-індукованого непліддя важливе місце належить дестабілізації естрогенової гормональної ланки. Традиційна терапія не справляє значущого впливу на баланс естрогенів, що робить її недостатньою при первинному стрес-індукованому неплідді. Хоча під впливом лікування за традиційною схемою спостерігається деяке підвищення рівнів естрадіолу в крові (з  $64,78 \pm 50,23$  пг/мл до  $67,48 \pm 49,83$  пг/мл), ці зміни не є статистично значущими. Натомість, у жінок, які отримували запропоновану терапію, виявлено істотне підвищення рівня естрадіолу в крові (з  $62,22 \pm 48,10$  пг/мл до  $89,30 \pm 62,00$  пг/мл), що відповідає нормальним показникам.

Запропонована терапія, на відміну від традиційної, виявилася ефективною і у відношенні нормалізації рівнів пролактину. Так, під впливом традиційної терапії спостерігалось незначне зниження рівня пролактину (з  $24,85 \pm 11,31$  нг/мл до  $22,97 \pm 10,75$  нг/мл), яке не мало статистично значущого характеру. Натомість, у групі жінок, які отримували запропоновану терапію, виявлено статистично значуще зменшення рівня пролактину в крові до нормальних показників (з  $26,04 \pm 11,52$  нг/мл до  $16,76 \pm 6,40$  нг/мл) з одночасним зменшенням діапазону їх коливань.

Аналогічні позитивні зміни під впливом лікування за запропонованою схемою виявлені і для балансу андрогенів. Зокрема, якщо у групі жінок, які отримували традиційну терапію, рівень ДГЕА-С зменшився незначно (з  $336,16 \pm 117,03$  мкг/дл до  $315,28 \pm 101,50$  мкг/дл), то у групі жінок, які отримували запропоновану терапію, зниження рівня ДГЕА-С було суттєвим і статистично значущим (з  $312,59 \pm 122,73$  мкг/дл до  $257,62 \pm 94,82$  мкг/дл) і супроводжувалося зменшенням варіабельності показників вмісту ДГЕА-С.

Щодо динаміки показників вмісту ФСГ та ЛГ під впливом лікування за традиційною та за запропонованою схемою, то значущих змін у цих показниках в процесі лікування не відбулося.

Наше дослідження виявило суттєве підвищення рівня гормонів стресу, зокрема кортизолу, у крові жінок, які страждають на первинне стрес-індуковане непліддя.

Нами було проаналізовано особливості вмісту кортизолу в крові жінок, які страждають на первинне стрес-індуковане непліддя, під впливом традиційної та запропонованої терапії. Основні кількісні характеристики вмісту кортизолу в крові у жінок обох зазначених груп до початку та після лікування наведено в табл. 1 та 2.

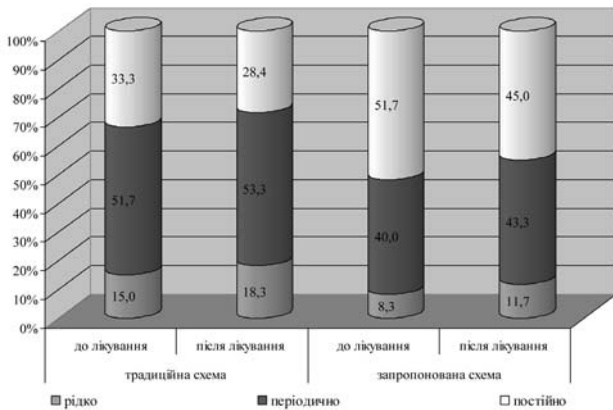
Як видно з табл. 1, 2, у жінок, які отримували лікування за традиційною схемою, під впливом терапії рівень кортизолу в крові знизився з  $15,02 \pm 5,63$  мкг/мл до  $14,72 \pm 5,27$  мкг/мл, однак це зменшення не є статистично значущим. Натомість, у жінок, які отримували лікування за запропонованою схемою, спостерігалось істотне зменшення рівня кортизолу в крові під впливом лікування: з  $15,54 \pm 5,77$  мкг/мл до  $12,74 \pm 4,63$  мкг/мл. Виявлені розбіжності є статистично значущими ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, традиційна терапія не справляє суттєвого впливу на гормональний баланс як відносно обігу прогестинів та естрогенів, так і на вміст пролактину і андрогенів. Також не чутливим до традиційної терапії виявився вміст гормонів стресу, зокрема кортизолу в крові. Натомість, запропонована схема лікування довела свою високу клінічну ефективність щодо нормалізації гормонального балансу за всіма проаналізованими гормонами (прогестерону, естрадіолу, пролактину, ДГЕА-С та кортизолу), що дає нам підстави рекомендувати її в якості етіопатогенетично обґрунтованої терапії первинного стрес-індукованого непліддя.

Проведене нами дослідження особливостей впливу психоемоційних стресів на жінок, які страждають на первинне

Основні кількісні характеристики рівнів гормонів у жінок, які отримували лікування за традиційною та запропонованою схемами, до початку лікування

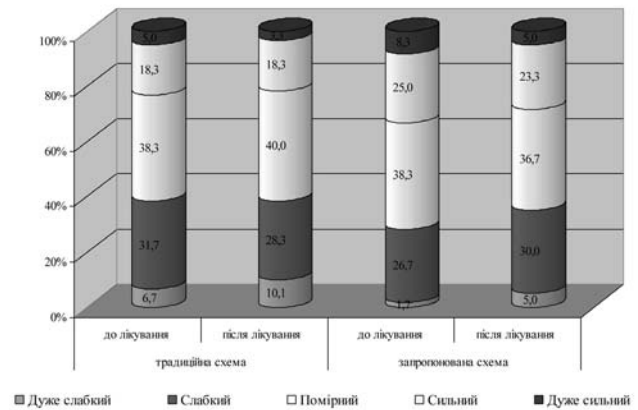
| Показник                      | Середнє значення | Довірчий інтервал |        | СКВ    | Мінімум | Максимум | Коефіцієнт варіації | Стандартна похибка |
|-------------------------------|------------------|-------------------|--------|--------|---------|----------|---------------------|--------------------|
|                               |                  | -95%              | +95%   |        |         |          |                     |                    |
| Традиційна схема лікування    |                  |                   |        |        |         |          |                     |                    |
| Прогестерон, нг/мл            | 8,89             | 6,79              | 10,99  | 8,12   | 0,49    | 28,36    | 91,288              | 1,048              |
| Естрадіол, пг/мл              | 64,78            | 51,81             | 77,76  | 50,23  | 8,30    | 190,70   | 77,537              | 6,485              |
| Пролактин, нг/мл              | 24,85            | 21,93             | 27,77  | 11,31  | 8,89    | 48,45    | 45,534              | 1,461              |
| ДГЕА-С, мкг/дл                | 336,16           | 305,92            | 366,39 | 117,03 | 101,80  | 515,30   | 34,815              | 15,109             |
| Кортизол, мкг/мл              | 15,02            | 13,56             | 16,47  | 5,63   | 6,21    | 28,20    | 37,474              | 0,726              |
| ФСГ, МОД/л                    | 6,7              | 6,1               | 7,3    | 2,2    | 1,8     | 15,4     | 32,346              | 0,280              |
| ЛГ, МОД/л                     | 8,5              | 7,1               | 9,8    | 5,3    | 1,3     | 28,6     | 62,450              | 0,683              |
| Запропонована схема лікування |                  |                   |        |        |         |          |                     |                    |
| Прогестерон, нг/мл            | 10,66            | 8,60              | 12,73  | 8,00   | 0,34    | 36,03    | 75,059              | 1,033              |
| Естрадіол, пг/мл              | 62,22            | 49,79             | 74,65  | 48,10  | 9,19    | 191,70   | 77,314              | 6,210              |
| Пролактин, нг/мл              | 26,04            | 23,06             | 29,02  | 11,52  | 8,12    | 49,71    | 44,252              | 1,488              |
| ДГЕА-С, мкг/дл                | 312,59           | 280,89            | 344,29 | 122,73 | 99,00   | 490,30   | 39,262              | 15,844             |
| Кортизол, мкг/мл              | 15,54            | 14,05             | 17,03  | 5,77   | 6,29    | 26,67    | 37,114              | 0,745              |
| ФСГ, МОД/л                    | 7,6              | 6,8               | 8,4    | 3,2    | 1,8     | 17,7     | 42,206              | 0,414              |
| ЛГ, МОД/л                     | 11,0             | 7,4               | 14,5   | 13,8   | 2,2     | 95,5     | 125,384             | 1,778              |



Мал. 1. Особливості періодичності гострих психоемоційних стресів до і після лікування у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям (наведено питому вагу осіб з даною характеристикою у відсотках до загальної кількості обстежених у кожній групі)

стрес-індуковане непліддя, виявило високе стресове навантаження даного контингенту. Жінки, які страждають на цю патологію, піддаються дії як гострих, так і хронічних психоемоційних стресів. Нами було встановлено, що найбільш важливу роль у генезі та підтриманні патологічного стану первинного стрес-індукованого непліддя відіграють хронічні психоемоційні стреси.

Виходячи з наведеного, нами були проаналізовані особливості впливу гострих та хронічних психоемоційних стресів у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям



Мал. 2. Особливості інтенсивності гострих психоемоційних стресів до і після лікування у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям (наведено питому вагу осіб з даною характеристикою у відсотках до загальної кількості обстежених у кожній групі)

до початку і після лікування за традиційною та запропонованою схемами.

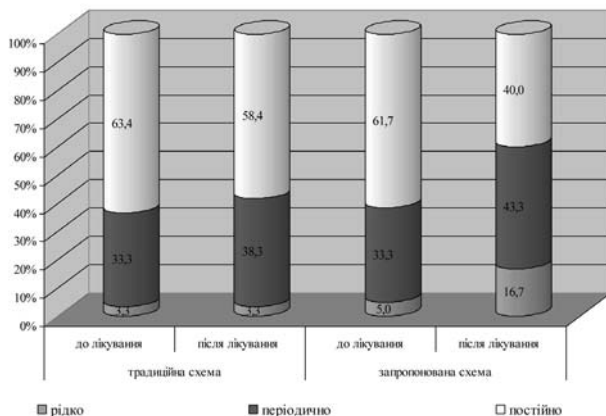
Як видно з мал. 1, як в групі жінок, які отримували традиційну, так і в групі жінок, які отримували запропоновану терапію, через 3 міс від початку лікування спостерігалася незначна позитивна динаміка у періодичності впливу гострих психоемоційних стресів: дещо знизилася питома вага осіб, які постійно піддаються впливу таких стресів (з 33,3% до 28,4% і з 51,7% до 45,0% відповідно), а також збільшилася питома вага осіб, які рідко піддаються впливу гострих стресів (з 15,0% до 18,3% і з 8,3% до 11,7% відповідно).

## Б Е С П Л О Д И Е   И   П Л А Н И Р О В А Н И Е   С Е М Ь И

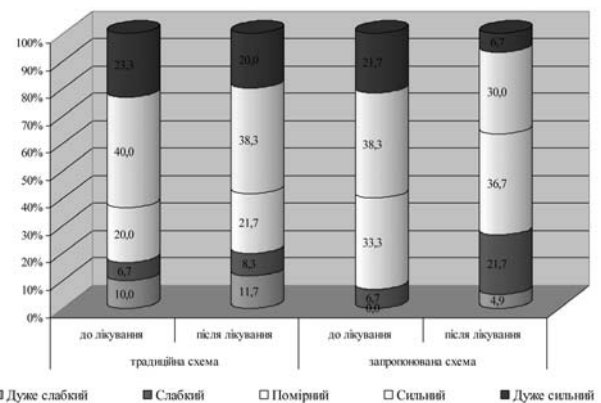
Таблиця 2

**Основні кількісні характеристики рівнів гормонів у жінок, які отримували лікування за традиційною та запропонованою схемами, після лікування**

| Показник                      | Середнє значення | Довірчий інтервал |        | СКВ    | Мінімум | Максимум | Коефіцієнт варіації | Стандартна похибка |
|-------------------------------|------------------|-------------------|--------|--------|---------|----------|---------------------|--------------------|
|                               |                  | -95%              | +95%   |        |         |          |                     |                    |
| Традиційна схема лікування    |                  |                   |        |        |         |          |                     |                    |
| Прогестерон, нг/мл            | 9,16             | 6,97              | 11,34  | 8,47   | 0,53    | 31,13    | 92,495              | 1,093              |
| Естрадіол, пг/мл              | 67,48            | 54,61             | 80,35  | 49,83  | 9,13    | 227,14   | 73,838              | 6,433              |
| Пролактин, нг/мл              | 22,97            | 20,19             | 25,75  | 10,75  | 8,35    | 46,99    | 46,816              | 1,388              |
| ДГЕА-С, мкг/дл                | 315,28           | 289,06            | 341,50 | 101,50 | 91,20   | 481,08   | 32,195              | 13,104             |
| Кортизол, мкг/мл              | 14,72            | 13,36             | 16,08  | 5,27   | 6,01    | 26,74    | 35,807              | 0,681              |
| ФСГ, мОД/л                    | 6,7              | 6,2               | 7,3    | 2,1    | 2,0     | 14,3     | 31,812              | 0,276              |
| ЛГ, мОД/л                     | 8,5              | 7,1               | 9,9    | 5,4    | 1,5     | 29,2     | 63,478              | 0,695              |
| Запропонована схема лікування |                  |                   |        |        |         |          |                     |                    |
| Прогестерон, нг/мл            | 14,12            | 12,84             | 15,40  | 4,95   | 6,72    | 29,77    | 35,016              | 0,638              |
| Естрадіол, пг/мл              | 89,30            | 73,29             | 105,32 | 62,00  | 12,87   | 259,62   | 69,424              | 8,004              |
| Пролактин, нг/мл              | 16,76            | 15,10             | 18,41  | 6,40   | 6,51    | 38,57    | 38,172              | 0,826              |
| ДГЕА-С, мкг/дл                | 257,62           | 233,13            | 282,12 | 94,82  | 84,15   | 415,14   | 36,808              | 12,242             |
| Кортизол, мкг/мл              | 12,74            | 11,54             | 13,93  | 4,63   | 5,34    | 26,48    | 36,317              | 0,597              |
| ФСГ, мОД/л                    | 7,7              | 6,9               | 8,5    | 3,2    | 2,4     | 17,9     | 41,451              | 0,411              |
| ЛГ, мОД/л                     | 10,1             | 8,0               | 12,2   | 8,0    | 2,2     | 46,1     | 79,492              | 1,036              |



**Мал. 3. Особливості періодичності хронічних психоемоційних стресів до і після лікування у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям (наведено питому вагу осіб з даною характеристикою у відсотках до загальної кількості обстежених у кожній групі)**



**Мал. 4. Особливості інтенсивності хронічних психоемоційних стресів до і після лікування у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям (наведено питому вагу осіб з даною характеристикою у відсотках до загальної кількості обстежених у кожній групі)**

Так само, не вдалося виявити значущої динаміки в інтенсивності впливу гострих психоемоційних стресів у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям за час лікування (мал. 2).

Якщо у жінок, які отримували традиційну терапію і спостерігається певна позитивна динаміка у періодичності впливу постійних хронічних психоемоційних стресів, що проявляється у зменшенні поширеності та періодичності хронічних стресів, розбіжності до і після лікування у них не є статистично незначущими. Натомість, у жінок, які отримували запропоновану те-

рапію, що включала комплекс ефективних медикаментозних і психотерапевтичних впливів на психоемоційну сферу, спостерігалася виражена позитивна динаміка, що виявлялася у значному зменшенні питомої ваги постійних хронічних стресів (з 61,7% до 40,0%) і збільшенні питомої ваги рідких хронічних стресів (з 5,0% до 16,7%). Виявлені розбіжності є статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Ще більш наочні і виражені закономірності виявлені при аналізі динаміки інтенсивності хронічних психоемоційних



**Настання вагітності після проведеного лікування у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям, які отримували традиційну і запропоновану терапію**

| Настання вагітності | Традиційна терапія |       | Запропонована терапія |       | Всього     |       | $\chi^2$ | p     |
|---------------------|--------------------|-------|-----------------------|-------|------------|-------|----------|-------|
|                     | Абс. число         | %     | Абс. число            | %     | Абс. число | %     |          |       |
| Ні                  | 59                 | 98,3  | 53                    | 88,3  | 112        | 93,3  | 4,799    | <0,05 |
| Так                 | 1                  | 1,7   | 7                     | 11,7  | 8          | 6,7   |          |       |
| Усього              | 60                 | 100,0 | 60                    | 100,0 | 120        | 100,0 |          |       |

стресів у жінок з первинним стрес-індукованим непліддям під впливом лікування.

Так, якщо у групі жінок, які отримували традиційну терапію, динаміка інтенсивності впливу хронічних стресів була виражена незначно, то в групі жінок, які отримували запропоновану терапію і пройшли курс психотерапії, інтенсивність хронічних психоемоційних стресів суттєво зменшилася (мал. 4).

Описані вище закономірності динаміки впливу хронічних стресових факторів під впливом лікування, на наш погляд, можна пояснити тим, що в результаті психотерапевтичної роботи з жінками, яка включала раціональну психотерапію і застосування психокорекційних технік (АТ) відбулася нормалізація та стабілізація психоемоційного стану. Медикаментозна підтримка препаратом Геларіум гіперікум, що має м'який тимолептичний та анксиолітичний ефект, також сприяла зростанню стійкості до стресових впливів, певній дезактуалізації стресогенної ситуації непліддя, що суб'єктивно оцінювалося жінкою як зменшення стресового навантаження.

Кінцевою метою лікування первинного стрес-індукованого непліддя є настання вагітності. Запропонована нами схема виявилася ефективною у вирішенні цієї головної проблеми лікування і продемонструвала кращі результати, ніж традиційна схема.

Через 3 міс лікування за стандартною схемою вагітність настала у однієї жінки, тривалість непліддя у якої складала 2 роки. У групі жінок, які отримували запропоновану терапію, вагітність настала у 7 жінок, в тому числі у 5 – з терміном непліддя до 3 років і у 2 жінок, у яких тривалість непліддя складала 4 роки.

Узагальнені дані щодо ефективності традиційної і запропонованої схем лікування відносно настання вагітності наведено у табл. 3.

**ВИСНОВКИ**

Дані нашого дослідження свідчать про суттєві переваги запропонованої схеми лікування первинного стрес-індукованого непліддя, що включала застосування Дуфастону, фолієвої кислоти, Мастодинону, Магне-В6 та Геларіум гіперікум курсом у 3 міс, а також курс раціональної психотерапії та автотренінгу над традиційною схемою лікування, що включала лише вживання Дуфа-

стону і фолієвої кислоти. Переваги запропонованої схеми полягають у простоті застосування, відсутності негативних побічних реакцій і високому клінічному ефекті, що включає нормалізацію порушень гормонального балансу, справляє виражений позитивний вплив на психоемоційну сферу жінок. Запропонована схема краще за традиційну вирішує основну мету лікування первинного стрес-індукованого непліддя – настання вагітності: при її застосуванні вагітність наставала значно частіше, ніж при застосуванні традиційної схеми. Усе це дозволяє нам рекомендувати введення Мастодинону, Магне-В6 та Геларіум гіперікум у поєднанні з раціональною психотерапією та курсом автотренінгу до схеми лікування первинного стрес-індукованого непліддя.

**Новые подходы к лечению первичного стресс-индуцированного бесплодия**

**Е.Л. Левкина**

Исходя из того, что первичное стресс-индуцированное бесплодие представляет собой сложное патологическое состояние, которое вызывает системный сбой гомеостатического равновесия, приводя к глубоким изменениям не только в половой системе, но и в общем гормональном балансе организма, а также специфические изменения в психоэмоциональной сфере женщин, которые страдают этой патологией, лечение первичного стресс-индуцированного бесплодия должно быть комплексным, этиопатогенетически обоснованным и направленным на устранение причин бесплодия.

**Ключевые слова:** стресс-индуцированное бесплодие, гормональный баланс, схема лечения.

**New methods of primary stress-induced infertility treatment**

**O.L. Lyovkina**

Stress-induced infertility is a complicated pathological status, which leads to system disorders of homeostasis balance and causes deep changes not only in reproductive system but in whole hormonal balance and also causes specific changes in woman's psychoemotional sphere, so that is why treatment of stress-induced infertility should be complex, etiopathogenetically grounded and directed to removing of infertility reasons.

**Key words:** stress-induced infertility, hormonal balance, treatment design

**Сведения об авторе**

**Левкина Елена Леонидовна** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 747-17-07

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Адамян Л.В. Бесплодие у больных с тяглыми формами эндометриоза и тактика восстановительного лечения /Адамян Л.В. //Диагностика и лечение бесплодного брака. – М., 1988. – С. 105–111.
2. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии [учеб. пособие.] /Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – С. 43–51.
3. Кучерова И.В. Состояние репродуктивной системы у женщин, страдающих неврозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук /И.В. Кучерова. – М., 1989. – 45 с.
4. Татарчук Т.Ф. Спосіб життя та гормональний гомеостаз у жінок раннього репродуктивного віку: зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 700–704.
5. Татарчук Т.Ф. Шкала оценки переживания стресса Perceived Stress Scale (PSS): основные этапы адаптации для женского населения Украины: зб. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 606–613.
6. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины /Т.Ф. Татарчук //Эндокринная гинекология. – 2006. – № 3. – С. 2–9.
7. Connolly K. The impact of infertility on psychological functioning /K. Connolly //Journal of Psychosomatic Research. – 1992. – № 36. – P. 459–468.
8. Thys-Jacobs S. Differences in free estradiol and sex hormone binding globulin in women with and without premenstrual dysphoric disorder /S. Thys-Jacobs //Journal of endocrine metabolism. – 2007. – № 5. – P. 1–16.

Статья поступила в редакцию 10.07.2013

# ПМС, или Почему Мы Сердимся

Предменструальным синдромом (ПМС) объясняют нелогичное и слишком эмоциональное поведение женщин, ПМС фигурирует в анекдотах о женской непредсказуемости, не в последнюю очередь из-за него женщины считают несносными руководителями. Все это – в европейской и американской культуре. В то же время, есть народы, которые совершенно не склонны унижать женщин, используя для этого физиологическую особенность. Да и западный мир не всегда считал ПМС негативным явлением. До 30-х годов прошлого века о нем вообще практически не знали.

Появлением термина «предменструальный синдром» современная медицина и общество в целом обязаны гинекологу Роберту Франку (R.T.Frank). В 1931 году он предложил называть так комплекс симптомов, предшествующих менструации. Считается, что римский медик и философ Гален первым упомянул о болезненном состоянии женщины накануне месячных кровотечений. В 130–200 годах нашей эры (приблизительно в эти годы жил Гален) женские недомогания связывали с фазами Луны. Чуть ранее еще один римский врач Соран Эфесский (98–138 гг. нашей эры) связывал жалобы женщин, ассоциированные с менструальным циклом, с местностью проживания. Однако именно Роберт Франк первым систематизировал, сформулировал и объяснил некоторые из причин ПМС. Впрочем, до него, в 1847 году врач Эрнст фон Фойхтерслебен писал: «Менструации у чувствительных женщин почти всегда сопровождаются душевным беспокойством, раздражительностью и унынием».



Клавдий Гален,  
ок.130–200 гг. н.э.

В 1887 году в Париже якобы даже была издана книга под названием «Женщина в период месячных очищений», в которой звучит вопрос: «Как можно доверять решение важных государственных задач существу, которое ежемесячно на протяжении двух недель под влиянием внутренних изменений способно совершать поступки, о которых потом само будет жалеть...» Теперь считается, что различные проявления ПМС чувствуют до 90% женщин.

Однако у феминисток есть собственное объяснение такой распространенности синдрома. О нем стали серьезно говорить тогда, когда женщины начали работать. Есть даже немедицинская теория о том, что мужчины используют ПМС как «метод социального контроля», позволяющий представлять женщин в качестве «слабого пола», подверженного удивительным природным метаморфозам. Отметим, что в некоторых обществах отношение к менструации и менструирующим женщинам более позитивно, чем в большинстве западных культур. На это, вероятно, обратили внимание поклонники Карлоса Кастанеды, читавшие его книгу «Второе кольцо силы», написанную в 1977 году: «Обучать мужчину-мага очень трудно, потому что его внимание всегда закрыто, сфокусиро-



вано на чем-нибудь. А вот женщина всегда открыта, особенно в течение менструального периода».

В 2004 году на конференции Британского психологического общества было объявлено, что мужчины также страдают от месячных перепадов настроения. В исследовании, которое привело к такому результату, принимали участие 50 мужчин и 50 женщин. Им предложили заполнить анкету и оценить в ней симптомы, которые ассоциируются с ПМС. Мужчины предъявляли те же жалобы, что и женщины, но приписывали симптомы другим причинам. Один из выводов авторов исследования – проявления ПМС у мужчин являются отражением изменений в женском поведении.

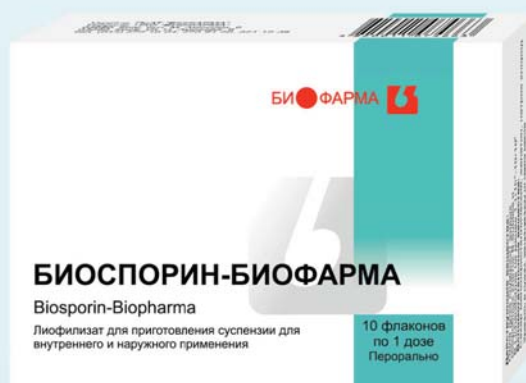
В 1996 году лекарственные методы терапии ПМС разделили на симптоматическое лечение и препараты, подавляющие процессы овуляции и начали назначать с целью уменьшения симптомов ПМС оральные контрацептивы. В 1998 году была также описана модель когнитивно-бихевиоральной терапии в лечении ПМС. Было предположено, что женщины с ПМС могут отрицательно интерпретировать происходящие в организме физиологические изменения. Многократно повторяющееся ожидание отрицательных переживаний усиливает чувство тревоги и депрессию, замкнутый круг отрицательных мыслей и самоуничтожительного поведения поддерживает дезадаптивную реакцию и приводит к физиологическим изменениям. Использование модели когнитивно-бихевиоральной терапии предусматривает попытку найти более адаптивные способы преодоления предменструальных изменений.

Интересно, что улучшение состояния при ПМС после приема плацебо варьируются и обычно составляют 30–40%. Однако в конце 1980-х в одном из исследований реакцию на плацебо отметили у 80% испытуемых. Это в определенной мере соотносится с тем, что пишет в своей книге Дэвид Маджумото «Психология и культура»: «Некоторые авторы предполагают, что такие психологические состояния, обнаруживаемые в американском обществе, как предменструальный синдром в подростковом возрасте, являются культурно-ограниченными синдромами».

Тем не менее, Национальный Институт психического здоровья (США) в 1983 году рекомендовал рассматривать ПМС как патологическое состояние. На последние 4 дня до месячных приходятся 33% случаев острого аппендицита, 31% ОРЗ, 30% острых воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

# БИОСПОРИН-БИОФАРМА

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



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

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

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

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

#### **Показания к применению:**

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

Информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом и ознакомиться с инструкцией. Хранить в недоступном для детей месте.

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

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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



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





# Tazalok™

Тазалок™



ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2012

**ПРИРОДНИЙ ШЛЯХ ВІД ЕСТРОГЕННОЇ  
ДОМІНАНТИ ДО ДОМІНАНТИ ЗДОРОВ'Я\***


**НЕГОРМОНАЛЬНА КОРЕКЦІЯ  
ДИСГОРМОНАЛЬНИХ  
ПОРУШЕНЬ:**

- ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНИЙ СИНДРОМ
- ДИСМЕНОРЕЯ ТА ІНШІ ПОРУШЕННЯ  
МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ
- ФІБРОЗНО-КІСТОЗНА МАСТОПАТІЯ
- ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІУ
- ФІБРОМІОМА МАТКИ
- ЕНДОМЕТРІОЗ
- КІСТОЗНІ УРАЖЕННЯ ЯЄЧНИКІВ



НОВИЙ ВИРОБНИК –  
**НІМЕЦЧИНА**



**30**  **КРАПЕЛЬ**  
**3** **РАЗИ НА ДОБУ**  
ПРОТЯГОМ **3** МІСЯЦІВ

# Lifemin

Лайфемін

**КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ  
МЕНОПАУЗАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ**

**УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ ПРИРОДНИХ  
ЕСТРОГЕН-ПРОГЕСТАГЕННИХ ГОРМОНОПОДІБНИХ  
СПОЛУК ТА БІОЛОГІЧНОГО КАЛЬЦІЮ:**

- ДЛЯ УСУНЕННЯ ВЕГЕТО-СУДИННИХ (ОСОБЛИВО ПРИЛИВИ)  
ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ
- ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ РОБОТИ СЕРДЕЦЕВО-  
СУДИННОЇ СИСТЕМИ
- ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ПРОЯВІВ ШТУЧНОЇ  
МЕНОПАУЗИ
- ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ СТАНУ ШКІРИ, НІГТІВ,  
ВОЛОССЯ
- ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОСТМЕНО-  
ПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ
- ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ЗАЙВОЇ ВАГИ



**НОВА  
ФОРМУЛА**

**1 капсула  
на добу**

**Tazalok™** – комбінований негормональний лікарський засіб, у вигляді настоянки суміші (1:10) коріння лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок. Тазалок™ виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зниженню рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальнозміцнюючу дію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. Р/п UA/8499/01/01. Виробник лікарського засобу: Dr. Gustav Klein GmbH&Co.KG, Germany (Штайненфельд 3, Д-77736 Цель а.Х.,Германия)

**Лайфемін®** – комбінація натуральних екстрактів: хмелю (Lifenol®) – 120 мг, кореневища циміцифуги рацемоза – 30 мг, кореню пуерарії лопасної – 50мг, коренів дудника китайського – 50 мг, дикого ямсу – 70 мг та перлинного порошку – 60мг. Володіє вираженою естрогеноподібною дією\*. Не призводить до виникнення гіперпластичних процесів в ендометрію та молочних залозах. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-яких компонентів, вагітність та годування груддю, злоякісні естрогензалежні новоутворення. Висновок № 05.03.02-04/20274 від 16.03.2012 \*О.В.Грищенко, Н.Г. Грищенко, В.В. Бобрицькая./Репродуктивна ендокринологія.-2012-№4(6)-С.33-37

Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкціях до застосування.

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», м. Київ, вул. М. Котельникова, 1, оф. 97, тел.: (044) 422-50-70

