

Мистецтво ефективних антибіотиків

Левофлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг

• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування
і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції
в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору»
при емпіричному призначенні
АБ терапії

ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



КЛОФАН®


Перший і єдиний в Україні
10% вагінальний крем клотримазолу

Одноденне
лікування!



З аплікатором
у комплекті!

 **Виробник:**
«Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
Kusum www.kusumhealthcare.com

 **Офіційний дистриб'ютор:**
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
GLAD PHARM LTD www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

КЛОФАН® Р.П. МОЗ України UA/14084/01/01 від 01.12.2014 р. Склад. 1 г крему містить клотримазолу 100 мг. Назва і місце знаходження виробника. КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП-289 (А), РІШКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхівалді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. Лікарська форма. Крем вагінальний. Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Клотримазол. Код АТХ G01A F02. Показання для застосування. Інфекції у ділянці статевих органів (вульвовагініт), спричинені грибами (зазвичай роду *Candida*) чи бактеріями, чутливими до клотримазолу. Протипоказання. Підвищена чутливість до клотримазолу або до інших компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. Крем необхідно вводити інтравагінально за допомогою аплікатора, що додається. 7 г крему Клофан® (1 повний аплікатор) вводять якомога глибше у піхву ввечері (перед сном) одноразово. Курс лікування – 1 день. Терapiя даних захворювань вимагає одночасного лікування обох партнерів. Побічні ефекти. З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, свербіж, еритема, набряк, кропив'янка, подразнення, лущення, відчуття жару, печіння. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: алергічні реакції з боку слизової оболонки піхви, лущення шкіри у ділянці статевих органів, свербіж, висипання, набряк, дискомфорт, відчуття печіння, подразнення. Фармакологічні властивості. Клотримазол є антигрибковим препаратом місцевої дії із групи похідних імідазолу. Препарат має широкий спектр антимікотичної активності щодо дерматофітів, дріжджових та пліснявих грибів. Він також є активним відносно *Trichomonas*, стафілококів, стрептококів та бактероїдів. Серед грибів, природно чутливих до клотримазолу, первинно резистентні штами зустрічаються вкрай рідко. Розвиток вторинної резистентності у чутливих до клотримазолу штамів грибів дотепер спостерігали дуже рідко. Категорія відпуску. Без рецепта.

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

diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!^{1,2}

Збалансований
інгібітор ЦОГ-3*

Достовірно вища
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама⁴

Показує однакову
гастроінтестинальну
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁵

Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

Можливість
індивідуального
підбору дози

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

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;

Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;

Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);

Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колики, болю та набряку після травми і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровоотворення незрозумілого походження. Гостра печінка виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність, III тримістр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендується, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

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

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® 50 таблетки від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

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

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

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

² Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, АТС3 М01А, (UN, molecules). Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

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

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

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

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

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

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

* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 8 (104)/2015

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»
ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»
ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.
БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36
Тел.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 230-27-19,
+38(067) 233-75-91
E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.
Журнал зарегистрирован в Государственном
комитете информационной политики, телевидения и
радиовещания Украины. Свидетельство о
регистрации КВ №20930-10730ПР от 29.08.2014 г.

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 8 от 21.10.2015 г.

Подписано к печати 30.10.2015 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.

Фотоувод и печать

Типография «Аврора-принт»,
г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

© Министерство здравоохранения Украины, 2015
© Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2015
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины», 2015
© Щербинская Е.С.
© Бахтиярова Д.О.

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
ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,
АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,
АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ 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»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

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. Венцовский, 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

Научный редактор

А. Е. Дубчак, д-р мед. наук, профессор

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И.В. Арестович

Е.О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Е. Я. Котляр

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
В.В. Бережной
О.А. Берестовой
В.И. Бойко
Р. Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
Б.М. Венцовский
И.Б. Венцовская
И.Б. Вовк
Ю.В. Вороненко
В.А. Владимиров
Н.И. Генык
И.З. Гладчук
Е.П. Гнатко
О.В. Горбунова
З.М. Дубоссарская
Т.Д. Задорожная
В.Н. Запорожан
С.О. Иванюта
Т.В. Лещева
И.С. Лукьянова
Р.А. Моисеенко
Л.Г. Назаренко
Л.И. Омельченко
С. П. Писарева
В.А. Потапов
А. Г. Резников
Т. Г. Романенко
О.В. Ромашенко
Н. Н. Рожковская
А. Я. Сенчук
А. И. Соловьев
А.А. Суханова
Т. Ф. Татарчук
Р.А. Ткаченко
В. А. Товстановская
Л. Е. Туманова
А. Г. Цыпкун
Л. И. Чернышова
И. И. Хаца
З. А. Шкиряк-Нижник
Е. Е. Шунько
А. М. Юзько
С. Н. Янюта
Н.Е. Яроцкий

СОДЕРЖАНИЕ 8 (104)/2015

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Післяпологові кровотечі: етіологія, патогенез, профілактика та сучасні методи лікування О.В. Голяновський, М.В. Хименко, І.Д. Галич, Ю.В. Слободян.....	11
---	----

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська.....	19
Atorobium vaginae: новый взгляд на этиологию и лечение бактериального вагиноза.....	25
Оптимизация лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза неспецифической этиологии В.А. Товстановская, А.Б. Прилуцкая, А.И. Прилуцкий.....	30
Оптимальний вибір іонних і неіонних препаратів заліза при лікуванні залізодефіцитної анемії у вагітних (погляд на проблему) С.В. Видиборець.....	34
Влагалищная гормональная рилизинг-система – современное решение насущных проблем И.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, Н.Е. Горбань.....	42
В начале пути: роль DOI (digital object identifier) в повышении индексов цитирования ученых.....	45

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клиническая фармакология во время беременности В.И. Мамчур.....	46
Лечение пациенток с диффузными формами фиброзно-кистозной мастопатии, отягощенной наследственной онкологической патологией Н.П. Веропотвелян, Т.Т. Нарытник, Н.П. Веропотвелян, Ю.И. Гужевская, И.В. Степанович, Ю.С. Погуляй, И.В. Гужевская.....	49
Профілактика післяопераційного спайкоутворення В.М. Запорожан, А.Г. Волянська, В.Г. Марічереда, І.З. Гладчук, Н.М. Рожковська.....	55
Возможности комплексного биорегуляционного препарата Вибуркол в акушерско-гинекологической практике Е.В. Рыбка.....	60
Женская интимная пластика – анализ причин обращаемости пациенток М.С. Старцева.....	65
Однопортовые лапароскопичні симультанні оперативні втручання у жінок при поєднанні хірургічної та гінекологічної патологій О.П. Стеценко.....	69
Эффективность применения левофлоксацина в современной клинической практике Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская.....	73

Гнійно-запальні захворювання придатків матки: тактика хірургічного лікування та реабілітація репродуктивної функції В.С. Страховецький.....	78
Деякі аспекти залізодефіцитної анемії у вагітних О.М. Албота.....	82
Оптимизация микроинвазивного хирургического лечения миомы матки А.Л. Тихомиров.....	86

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клініко-морфологічні проблеми діагностики аденокарциноми шийки матки при ендометріальній формі росту (опис клінічного випадку) С.В. Неспрядько, М.М. Мельник.....	89
--	----





ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Лікування доброякісних уражень жіночих зовнішніх статевих органів та вульварних інтраепітеліальних неоплазій на сучасному етапі (огляд) Т.Є. Ткачук.....	93
Некоторые вопросы ведения беременных с антенатальной гибелью плода (обзор литературы) О.М. Бабенко.....	96
Оцінка стану плода під час пологів – сучасний стан проблеми (огляд літератури) Н.В. Пехньо, О.В. Марущак, Ю.М. Мельник.....	100

АКУШЕРСТВО

Прогестерон і ризик реалізації пізніх ускладнень вагітності Л.Г. Назаренко, Л.В. Нікіфор.....	106
Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують уперше В.І. Бойко, М.А. Болотна.....	110
Динамика доплерометрических показателей кровотока в маточных артериях при беременности в 11–14 и 19–22 нед в зависимости от ее исхода Ю.П. Вдовиченко, Т.М. Бабкина, Н.К. Волик.....	112
Вибір способу розродження та інших компонентів акушерського забезпечення у жінок з рубцем на матці та підвищеним ризиком виникнення інфекційних ускладнень О.П. Засаднюк, Г.В. Бевз.....	116
Ехографічна оцінка перебігу вагітності при дихоріальній діамніотичній двійні О.В. Мельник.....	119
Диференційований підхід до профілактики невиношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом С.Г. Русалкина.....	123
Тактика ведення жінок з ектопічною вагітністю на фоні хронічної уrogenітальної інфекції О.Я. Шевага.....	125

ПОЛИЖИНАКС ПОЛИЖИНАКС ВИРГО НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

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



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

Две лекарственные формы для женщин разного возраста

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

Характеристики препарата смотри на стр. 88

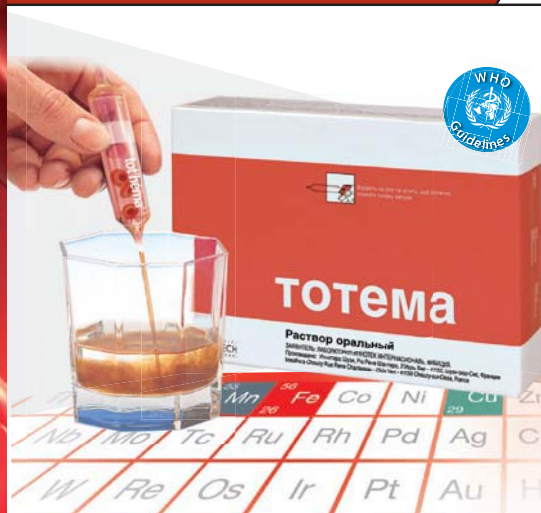
P.C.№ UA/10193/01/01 Наказ МОЗ № 1019 от 29.12.2014.
№ UA/7254/01/01 Наказ МОЗ №545 від 07.08.2014

Железодефицитная анемия

ТОТЕМА

Железа глюконат, марганец, медь

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



- Уникальный состав
- Доказанная клиническая эффективность ^{3,4,5,6}
- Быстрая абсорбция⁶ (Fe²⁺ + Cu)
- Хорошая переносимость ^{3,7}
- Соответствует требованиям ВОЗ⁸ к препаратам железа для лечения железодефицитных состояний
- Удобное дозирование
- Приятный вкус тутти фрутти



Fe²⁺ + Cu + Mn
50 mg 0.70 mg 1.33 mg

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

Склад лікарського засобу: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протианемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Код АТС ВОЗА E10. Комбінований препарат, який містить основні мікроелементи, необхідні для підтримання процесу кровотворення. **Показання для застосування.** Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Спосіб застосування та дози.** Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Тривалість курсу лікування повинна бути достатньою для корекції анемії та відновлення депо заліза в організмі. Тривалість лікування залізодефіцитної анемії зазвичай становить 3-6 місяців у залежності від виснаженості депо заліза і може бути за необхідності продовжена, якщо не було усунуто причинну анемію. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. **Профілактика анемії та залізодефіциту:** для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закрп, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнення у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довшо у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

P.№ UA/7854/01/01 наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013



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

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

СОДЕРЖАНИЕ 8 (104)/2015

Effect of Psychological Correction on Abnormal Fetal Position

L. Nazarenko, N. Krugovaya127

Результаты установления нормальных биометрических величин плода беременных женщины монгольской национальности в раннем сроке беременности

Очирпурэв Баянжаргал, В.И.Пирогова,
Мэндсайхан Гочоо130

Роль порушень функції симпатоадреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції

Л.І. Воробей, Р.Р. Ткачук135

TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии

В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова140

ГИНЕКОЛОГИЯ

Клинический взгляд на гиперплазию и интраэпителиальную неоплазию эндометрия – молекулярно-генетические механизмы у пациенток климактерического возраста

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян,
А.А. Бондаренко, Ю.И. Гужевская146

Досвід використання комбінованого мікродозованого орального контрацептиву з дроспериноном для лікування передменструального синдрому і дисменореї у жінок з надмірною масою тіла

Ю.Я. Круть, І.Б. Грідіна, Н.В. Авраменко151

Стан тромбоцитарного і плазмового гемостазу у жінок зі стабільною ішемічною хворобою серця в ранній та пізній постменопаузальний період

Н.В. Нетяженко, К.М. Яременко, Д.О. Решотько,
Т.О. Соломаха153

Иммунологическая реактивность при доброкачественных заболеваниях грудных желез

О.А. Полюлях157

Запальні захворювання органів малого таза

О.М. Гопчук159

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Сучасні підходи до ранньої діагностики внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених

І.І. Редько162

Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду у дітей, народжених від матерів із гестаційним цукровим діабетом

Н.Ю. Леміш, Ю.Ю. Бобик, Р.М. Міцода165

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клініко-гормональний статус у жінок при фізіологічній менопаузі та зі збереженою менструальною функцією

Л.В. Гінчицька, І.В. Левицький, О.В. Нейко168

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием

Н.В. Артымук, Т.А. Устинова, В.В. Власова172

ОНКОЛОГИЯ

Особливості клінічного перебігу злоякісного процесу і біомаркери високого ризику розвитку рецидиву захворювання у хворих на рак грудної залози




А.В. Жильчук, Н.І. Семесюк, Ю.Й. Кудрявцев176

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ**»

*С 2016 года меняется стандарт оформления резюме и списка литературы.
Подробная информация на стр. 180.*

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

-  нормалізує менструальний цикл¹
-  відновлює гормональну рівновагу²
-  не містить гормонів³



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




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

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

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
-  потенціювання протизапальної терапії⁴



Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,5 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Противпоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Печінкова виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту. Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

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

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

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

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к
статье: «Современный взгляд
акушера-гинеколога на
патологию щитовидной железы
и ее влияние на репродуктивное
здоровье женщины (клиническая
лекция)» (Т.Г. Романенко,
Г.Н. Жалоба, О.И. Чайка)
Шинкарук Л.В.

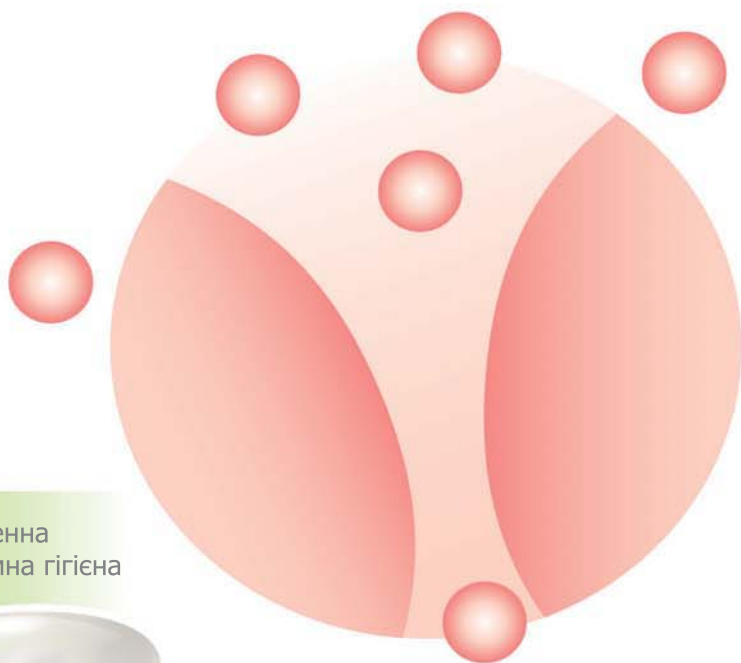
За правильные ответы
на тесты к статье:
«Комплексне лікування
дисгормональних захворювань
грудних залоз»
(О.М. Гопчук, Т.В. Герасимова)
Власенко Л.В.
Малова В.П.

За правильные ответы
на тесты к статье:
«Діагностика багатоплідної
вагітності та антенатальний
догляд (клінічна лекція)»
(Т.Г. Романенко, А.В. Ткаченко,
О.І. Чайка)
Буряк М.С.
Садова М.А.

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

Вагісан®

ІНТИМНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ



ВІДНОВЛЕННЯ

унікальні штами, виділені з уrogenітального тракту здорових жінок

швидко відновлення мікрофлори піхви



грунтовне відновлення та підтримка вагінальної мікрофлори

щоденна інтимна гігієна



підсушування

спеціальна інтимна гігієна при сухості



www.vagisan.com.ua



«Ядран – Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Московська, 43/11, 01015. Тел. (044) 377-54-16. Вагісан® капсули вагінальні Свідоцтво про державну реєстрацію № 12898 від 16.08.2013 р. Виріб медичного призначення. Вагісан® дієтична добавка Висновок державної сан.-епід. експертизи № 05.03.02-03/86802 від 25.09.2013 р. Вагісан® засіб для інтимної гігієни Висновок державної сан.-епід. експертизи № 05.03.02-03/79757 від 03.09.2013 р. Вагісан® зволожуючий гель для інтимної гігієни Висновок державної сан.-епід. експертизи № 05.03.02-03/108530 від 06.11.2012 р. Не є лікарськими засобами. Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Перший подарунок малюкові

безкоштовно кожній породілі

у містах: Київ, Дніпропетровськ, Одеса, Херсон, Миколаїв, Запоріжжя, Житомир, Полтава



Ви та ваш малюк

посібник для батьків

- Відокремлення після народження
- Правила годування грудьми
- Знайомство з малюком
- Діагностичні тестування
- Високопродуктивні
- Правила введення прикорму
- Реципи для дітей від року до шість



Видання безкоштовне кожній породілі



Це видання – про щастя. Завдяки рекомендаціям провідних українських фахівців у галузі неонатології, педіатрії, дитячої психології, які допомогли створити цей посібник, Ваше батьківство буде щасливим!
Будьте здорові Ви та ваш малюк!

З повагою, автор проекту Ольга Масалітіна

www.masalitina.com

звертайтеся за тел. 067-239-90-71

За підтримки:



а також:



Післяпологові кровотечі: етіологія, патогенез, профілактика та сучасні методи лікування

О.В. Голяновський, М.В. Хименко, І.Д. Галич, Ю.В. Слободян

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

Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини

У статті наведені дані вітчизняної та світової літератури з актуальної проблеми акушерства – післяпологових кровотеч: етіологія, патогенез, фактори ризику, прогнозування та профілактика, діагностика, сучасне лікування.

Ключові слова: післяпологова кровотеча, масивна акушерська кровотеча, утеротонічні засоби, консервативний гемостаз, хірургічний гемостаз, перев'язування магістральних судин.

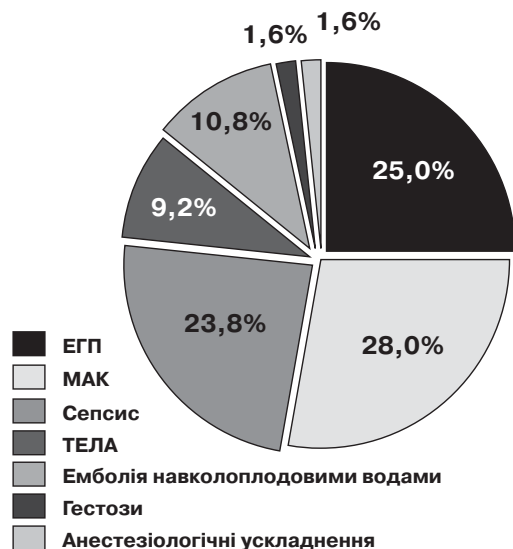
Кровотечі в практиці акушера-гінеколога посідають одне з керованих місць, зважаючи на частоту їх виникнення та труднощі терапії. Патологічні акушерські кровотечі (АК) протягом багатьох років є основною причиною материнської смертності в більшості країн світу. Щороку в світі реєструють близько 14 млн випадків післяпологових кровотеч. Майже 1% з них закінчується фатально.

За даними МОЗ України в 2012 році масивні акушерські кровотечі (МАК), на жаль, на відміну від попередніх років, посіли перше місце в структурі всіх зареєстрованих причин материнської смертності та склали 28,0% (малюнок), що підтверджує гостроту й актуальність наукового пошуку та практичного впровадження інноваційних профілактичних і організаційно-лікувальних заходів щодо вирішення даної проблеми [2, 9].

Поширеність післяпологових кровотеч (ППК) складає близько 5% усіх пологів. Незважаючи на вдосконалення методів лікування, ППК залишаються основним фактором материнської смертності (15–25%) і тяжкої захворюваності [8, 10].

Класифікація АК

За даними ВООЗ ППК вважають такою кровотечею, що становить понад 500,0 мл під час пологів через природні шляхи та



Структура причин материнської смертності за 2012 рік (дані МОЗ України – 12,5*10 000)

1000,0 мл при розродженні шляхом кесарева розтину. У більшості випадків це становить від 0,5% до 1,0% від маси тіла жінки або до 15,0% від об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Якщо вчасно зупинено таку кровотечу, то клінічно не спостерігають порушень гемодинаміки та ознак геморагічного шоку.

Патологічною АК вважають кровотрату 1,0–1,5% від маси тіла або до 20% від ОЦК, яка може призвести до розвитку геморагічного шоку в разі продовження кровотечі та недостатньої інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ).

Масивна акушерська кровотеча (МАК) – це кровотеча, що становить більше 1,5% від маси тіла (більше 25% від ОЦК) або заміщення 50% ОЦК протягом трьох годин [2, 3].

Класифікація за МКХ-10

072 Післяпологова кровотеча (включно: кровотеча після народження плода)

072.0 Кровотеча у третій період пологів

- Пов'язана з затримкою, ущемленням або щільним прикріпленням/прирощенням плаценти
- Затримка плаценти не уточнена

072.1 Інша негайна післяпологова кровотеча

- Кровотеча після народження плаценти
- Післяпологова кровотеча (атонічна) не уточнена

072.2 Пізня або вторинна післяпологова кровотеча

- Кровотеча, яка пов'язана з затримкою частин плаценти чи оболонок
- Затримка продукту запліднення не уточнена після пологів

072.3 Післяпологове порушення згортання крові

Післяпологові:

- Афібриногенемія
- Фібриноліз.

Прогнозування та профілактика АК

Причинами ППК можуть бути порушення одного чи декількох з чотирьох основних процесів. Кровотеча може виникнути, насамперед, у разі, якщо за будь-яких причин матка буде неспроможна повноцінно скоротитися та зумовити тим самим зупинення кровотечі з плацентарної ділянки. Крім того, затримка частин посліду та згортків крові, а також травма пологових шляхів можуть призвести до значної крововтрати, особливо, якщо вона не діагностована своєчасно. Також ППК може виникати на тлі вроджених або набутих порушень гемокоагуляції, які можуть бути ізольованими або поєднаними з іншими факторами ризику. Для кращого запам'ятовування та практичного використання всі ці причини можуть бути поділені на так звані «чотири Т»: Тонус, Тканина, Травма та Тромбін (табл. 1) [4, 7, 13].

Таким чином, наведені табл. 1 і 2 дані дозволяють практичному лікарю отримати відповіді на такі запитання:

Чи є у вагітної/роділлі фактори ризику ППК та яка причина або комбінація причин (Тонус, Травма, Тканина, Тромбін) можуть бути задіяні у виникненні ППК? (див. табл. 1).

ДИСТАНЦІОННЕ ОБУЧЕННЯ

Таблиця 1

Прогностичні фактори ризику розвитку АК (модифікована таблиця «4 Т»)

Патогенетичні порушення «4 Т»	Етіологічні фактори	Клінічні фактори ризику
Порушення скоротливої функції матки («Т» – тонус) 80%	Надмірне розтягнення матки	<ul style="list-style-type: none"> • багатоводдя • багатопліддя • великий плід
	«Виснаження» скоротливої спроможності міометрія	<ul style="list-style-type: none"> • швидкі пологи • зтяжні пологи • дискоорд. пологова діяльність • високий паритет (>5 пологів)
	Інфекційний процес	<ul style="list-style-type: none"> • хоріоамніоніт • лихоманка в пологах
	Функціональні/анатомічні особливості матки	<ul style="list-style-type: none"> • міома матки • сідлоподібна матка • дворога матка та інші аномалії розвитку матки • передлежання плаценти • рубець на матці
Затримка тканин в порожнині матки («Т» – тканина) 11%	Затримка частин посліду	<ul style="list-style-type: none"> • дефект посліду • оперована матка • високий паритет • щільне прикріплення плаценти • прирощення плаценти • вращення плаценти
	Затримка згортків крові у порожнині матки	<ul style="list-style-type: none"> • атонія матки
Травми пологових шляхів («Т» – травма) 8%	Розриви шийки матки, піхви, промежини	<ul style="list-style-type: none"> • швидкі пологи • оперативні вагінальні пологи
	Травматичний розрив матки під час кесарева розтину	<ul style="list-style-type: none"> • неправильні положення плода • низьке розташування передлеглої частини плода
	Розрив матки	<ul style="list-style-type: none"> • оперована матка
	Виворіт матки	<ul style="list-style-type: none"> • високий паритет • розташування плаценти у дні матки
Порушення коагуляції («Т» – тромбін) до 1%	Вроджені захворювання (гемофілія А, хвороба Віллебрандта)	<ul style="list-style-type: none"> • спадкові коагулопатії • захворювання печінки
	Отримані під час вагітності <ul style="list-style-type: none"> • тромбоцитопенія, • тромбоцитопенія з прееклампсією, • ДВЗ (прееклампсія, антенатальна загибель плода, інфекція, емболія плодовими водами) 	<ul style="list-style-type: none"> • допологова кровотеча • гематоми і/або кровоточивість в місцях ін'єкцій • прееклампсія, еклампсія • HELLP-синдром • передчасне відшарування плаценти • антенатальна загибель плода • хоріоамніоніт
	Лікування антикоагулянтами	<ul style="list-style-type: none"> • не утворюється згортки крові

Таблиця 2

Фактори ризику ППК, які можна ідентифікувати до початку пологів

Рекомендації	
Наступні фактори ризику асоціюються зі значним підвищенням ризику ППК. Жінки з цими факторами мають народжувати в закладах, де невідкладна допомога може бути надана у повному обсязі (Рівень рекомендації В)	
Фактор ризику	Відношення шансів розвитку ППК (кратність збільшення ризику)
Передчасне відшарування плаценти	13
Передлежання плаценти	12
Багатоплідна вагітність	5
Прееклампсія/ гестаційна гіпертензія	4
Рекомендації	
Наступні фактори ризику також асоціюються зі значним (але меншим) ризиком ППК. Ці фактори слід брати до уваги під час вибору оптимального закладу для розродження (Рівень рекомендації В)	
Жінка, що народжує вперше	3-5
ППК в анамнезі	3
Ожиріння	2

Наскільки ризик ППК є великим (кількісно)? (Або у скільки разів існуючий фактор або фактори підвищують ризик кровотечі) (див. табл. 2) [7, 12].

Доказові методи профілактики ППК (RCOG, 2008)

- АВТПП (активне ведення третього періоду пологів) – зменшує об'єм крововтрати та ризик виникнення ППК (А).
- Профілактичне рутинне введення утеротонічних препаратів у III період пологів у всіх роділеї зменшує ризик розвитку ППК на 60% (А).
- Для роділеї, які народили через природні шляхи, без факторів ризику ППК, окситоцин (10 МО внутрішньом'язово) є утеротонічним препаратом вибору для профілактики ППК в III період пологів (А).
- У групі жінок вкрай високого ризику АК внутрішньовенне введення 100 мкг карбетоцину зменшує об'єм крововтрати та можливість виникнення ППК (В).
- У разі розродження шляхом кесарева розтину внутрішньовенне введення 10 МО окситоцину необхідно з утеротонічною метою та для зменшення об'єму крововтрати (С).
- Синтометрин застосовують для профілактики легкої АК (500–1000 мл) за відсутності у жінки гіпертензивних порушень (у випадках низьких показників гемоглобіну в антенатальний період), але підвищує ризик блювання (С).
- Мізопропростол у дозі 800 мкг ректально необхідно застосовувати у випадках продовження кровотечі (більше 1000 мл) та попереднього використання окситоцину та синтометрину (А).
- Усім жінкам з кесаревим розтином в анамнезі необхідно провести перед розродженням ультразвукове дослідження (УЗД) з метою встановлення локалізації плаценти. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) допомагає у встановленні діагнозу вродження плаценти (placenta accreta/percreta) (С).
- Жінки з підозрою на placenta accreta/percreta мають дуже високий ризик розвитку МАК. Якщо placenta accreta/percreta діагностована антенатально необхідно розробити план розродження мультидисциплінарно (акушер-гінеколог, анестезіолог, трансфузіолог, неонатолог), а в разі наявної екстрагенітальної патології – із залученням профільних фахівців. Необхідно підготувати достатню кількість одноступінчастої крові, свіжозамороженої плазми, забезпечити готовність персоналу та апаратури до проведення інтенсивної терапії (С).
- Доведено ефективність профілактичного накладання лігатур або проведення емболізації гіпогастральних артерій у разі встановлення діагнозу placenta accreta (В) [11, 12].

Види ППК

1. Первинні (ранні) ППК, які виникають в ранній післяпологовий період або протягом 24 год після пологів.
2. Вторинні (пізні) ППК, які виникають після 24 год та до 6 тиж після пологів [12].

Рання (первинна) ППК

До 80% усіх ППК становлять атонічні кровотечі.

Основні клініко-лабораторні прояви

Кровотеча може бути 2 видів:

– профузна кровотеча розпочинається відразу після народження плода, масивна (за декілька хвилин > 1000 мл); матка залишається атонічною, не скорочується; швидко розвивається гіповолемія, геморагічний шок;

– хвилеподібна кровотеча розпочинається після скорочення матки, кров виділяється невеликими порціями, крововтрата збільшується поступово. Характерно чергування атонії матки з відновленням тону, зупиненням та продовженням кровотечі.

Стратегічними етапами лікування ППК є:

- якомога більш точне визначення об'єму крововтрати;
- катетеризація 2 периферійних вен катетерами достатнього діаметра (G16-18) та катетеризація сечового міхура;
- термінове клініко-лабораторне обстеження (група крові і Rh-фактор, аналіз крові та сечі загальний, час згортання крові, коагулограма);
- **етіотропна терапія** відповідно до причини виникнення кровотечі (ручна ревізія стінок матки, ушивання розривів, застосування сучасних утеротонічних препаратів – карбетоцин 100 мкг внутрішньовенно струминно, гемостатичних засобів – транексамова кислота 10–15 мкг/кг) – див. табл. 1;
- своєчасна та відповідна сучасним вимогам **ІТТ з адекватним** відновленням ОЦК кристалоїдами та колоїдами, факторами згортання крові (розчин Рінгера, СЗП, кріопреципітат, транексамова кислота) та функції транспорту кисню (еритроцитарна маса) за показаннями;
- застосування **проміжного етапу** в разі неефективності консервативних методів зупинення кровотечі (дворучна компресія матки, компресія аорти, балонна тампонада матки);
- своєчасний і **адекватний хірургічний гемостаз** (починати з **органозберігальної методикою** зупинення кровотечі шляхом послідовної часткової деваскуляризації матки), а за неефективності зазначених засобів – тотальна або субтотальна гістеректомія без придатків;
- постійний **апаратний та лабораторний контроль** гемодинаміки та показників згортання крові, основних життєвих функцій організму, гомеостазу [12].

Післяпологова вторинна (пізня) кровотеча

Основні причини пізніх ППК:

- затримка частин плаценти або посліду;
- гнійно-септичні ускладнення післяпологового періоду;
- не діагностовані своєчасно гематоми піхви;
- розходження швів на рані матки (після кесарева розтину або розриву матки);
- причини, не пов'язані з вагітністю та пологамі (розрив варикозних вузлів вен піхви, рак шийки матки та ін.).

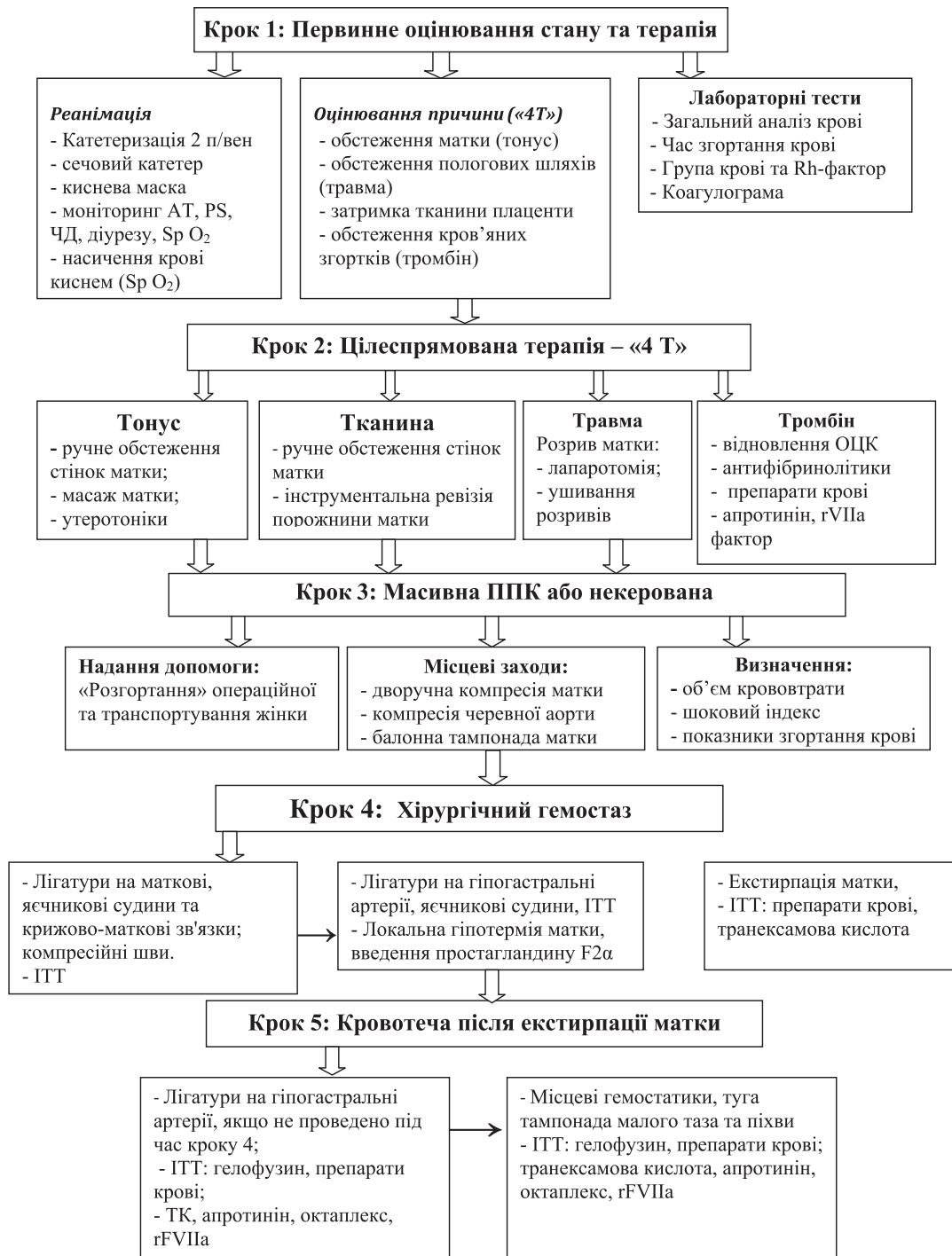
Алгоритм надання медичної допомоги

1. Оцінювання величини крововтрати доступними методами.
2. Катетеризація 2 периферійних вен.
3. Огляд пологових шляхів.
4. Інструментальна ревізія порожнини матки – за показаннями під внутрішньовенним знеболюванням.
5. Внутрішньовенне введення утеротоніків (окситоцину 10–20 ОД на фізіологічному розчині – 400,0 або 0,2 мг метилергометрину).
5. У разі продовження кровотечі – мізопропростол 800 мкг ректально (А).
6. Відновлення об'єму ОЦК.
7. При крововтраті >1,5% маси тіла – хірургічний гемостаз за органозберігальною методикою. За неефективності перев'язування магістральних судин матки – екстирпація матки (гістеректомія) без придатків [1, 15, 12].

Порушення згортання крові, що розвиваються в разі МАК, потребують комплексної полікомпонентної терапії, яку здійснюють одночасно з наведеними вище заходами:

1. Зупинення кровотечі (хірургічний гемостаз за органозберігальною методикою).

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ



Кроковий алгоритм дій у разі ППК

2. Корекція показників гемодинаміки (відновлення ОЦК – інфузії препаратів модифікованого желатину, СЗП, кристалоїди в збалансованому співвідношенні).

3. Корекція порушень в системі гемостазу з урахуванням клініки та фази ДВЗ-синдрому:

- препарати крові: СЗП, тромбоконтрат;
- антифібринолітики: транексамова кислота (10–15 мг/кг); аprotинін (500–700 тис. АТО, ОІК), гордокс, трасилол, контрикал;
- фактори згортання крові: препарати протромбінового комплексу, рекомбінантний VIIa фактор.

Підготовчий організаційний етап (крок 1): має бути прописаний в кожному рододопомічному закладі з чітким алгоритмом дій кожного співробітника в разі виникнення ургентної ситуації, особливо, яка пов'язана з кровотечею. Підготовка до терапії ППК має дуже важливе значення і включає такі основні моменти:

Крок 1: Первинне оцінювання стану та терапія

- Чітка організація роботи всього медичного персоналу, який бере участь у наданні допомоги. Кожний медичний працівник повинен заздалегідь знати свої дії в разі ургентної ситуації, виконувати їх швидко та кваліфіковано.

- Виклик досвідченого акушера-гінеколога, який володіє повним об'ємом хірургічних методів зупинення кровотечі, анестезіолога, лаборанта, завідувача відділення переливання крові.
- Первинне оцінювання об'єму крововтрати гравіметричними методами.
- Оцінювання загального стану і вітальних функцій жінки (свідомість, пульс, АТ, частота дихання, температура тіла, колір шкірних покривів).
- Якщо жінка перебуває у стані свідомості, слід визначити алергологічний анамнез.
- Визначитися з місцем надання медичної допомоги (пологова зала, операційна, відділення реанімації).
- Катетеризувати сечовий міхур.
- Катетеризувати 2 периферійні вени катетерами достатнього діаметра (G16-18) для швидкого відновлення ОЦК та проведення адекватної за об'ємом та якістю ІТТ.
- Перевірити групу крові та резус-фактор породіллі, взяти кров для визначення часу згортання крові за Лі-Уайтом, провести пробу на сумісність, коагулограму.
- Перевірити наявність препаратів крові, антифібринолітиків, аprotиніну, препаратів протромбінового комплексу, рекомбінантного VIIa фактора згортання крові [16].
- Переливання еритроцитарної маси, препаратів крові здійснює заздалегідь призначений лікар з чергової бригади або лікар-трансфузіолог.
- За необхідності транспортування породіллі в інше відділення або стаціонар більш високого рівня надання медичної допомоги, виникнення кровотечі поза межами стаціонару показано накладання непневматичного протишокового костюму.

Крок 2: Цілеспрямована терапія – «4 Т»

Терапія АК згідно з етіологічними факторами «4Т»: ручна (переважно) або інструментальна ревізія стінок матки, бережний зовнішній масаж матки, ушивання розривів пологових шляхів, лапаротомія в разі розриву матки, ІТТ із застосуванням препаратів крові, кровозамінників, транексамової кислоти. У більшості випадків на цьому етапі АК має характер керованої та не є масивною.

Крок 3: Масивна післяпологова некерована кровотеча

Разом із розгортанням операційної паралельно в часі виконують місцеві заходи щодо зменшення об'єму крововтрати як проміжний етап між консервативними та хірургічними заходами боротьби з МАК.

Цей етап особливо важливий у разі швидкого розвитку великої за об'ємом крововтрати. Існує 3 методи тимчасового зупинення кровотечі та зменшення об'єму крововтрати перед хірургічним етапом:

- дворучна компресія матки;
- компресія червоної аорти;
- балонна тампонада матки.

Цей етап допомоги можна назвати проміжним перед проведенням хірургічного гемостазу, тривалість якого не має перевищувати 30 хв.

ВВ! Ці маніпуляції, зазвичай, проводять тільки в тому разі, коли терапія утеротонічними препаратами була неефективною і кровотеча продовжується.

Крок 4: Хірургічний гемостаз

Згідно з сучасною концепцією боротьби з ППК та рекомендацій ВООЗ, впровадження інноваційних технологій комплексного підходу до терапії післяпологових/інтраопераційних кровотеч пріоритетним має бути виконання органозберігальних методів хірургічного гемостазу, особливо в разі виникнення атонічної кровотечі [4, 5, 9].

Методи хірургічного гемостазу

На сучасному етапі виділяють декілька методів хірургічного гемостазу щодо спинення МАК з виконанням

поетапної часткової деваскуляризацію матки, що мають чіткі показання. Слід зазначити, що видалення матки з метою зупинення кровотечі виконують тільки за неефективності застосування попередніх органозберігальних методів та продовження кровотечі або в разі діагностування істинного прирощення плаценти [11]. У цілому розрізняють такі методи хірургічного гемостазу МАК:

- I. Двостороннє перев'язування маткових судин.
- II. Двостороннє перев'язування яєчникових судин.
- III. Білатеральне перев'язування внутрішніх клубових (гіпогастральних) артерій.
- IV. Накладання компресійних швів на матку.
- V. Радикальні операції (субтотальна і тотальна гістеректомія).

I, II. Накладання лігатур на маткові та яєчникові судини – є ефективними методами зупинення масивної ППК. Існує декілька способів проведення цієї операції. Можливе окреме або сумісне перев'язування маткової артерії та вени. У разі кровотечі, що продовжується, та неефективності накладання першої лігатури можливе накладання нижче другої лігатури з метою перев'язування низхідної гілки маткової артерії. Але в цьому випадку слід пам'ятати про анатомічну близькість сечоводу, який знаходиться параметрально на відстані 1,5–2,0 см на рівні внутрішнього вічка матки і має перехрест із загальним стовбуром маткової артерії. **Одностороннє накладання лігатур неефективне!**

Для посилення утеротонічного ефекту доцільно разом з білатеральним перев'язуванням маткових судин накладати лігатури на яєчникові судини з обох сторін [6].

III. Перев'язування внутрішніх клубових (гіпогастральних) артерій.

Показання:

- Атонія матки, коли інші методи лікування були неефективними.
- До або після гістеректомії – коли об'єм крововтрати $\geq 1500,0$ мл.
- У комплексній терапії коагулопатичної кровотечі.
- Кровотеча з під листків широкій зв'язки матки, стінки таза, параметральної клітковини.
- Дифузна кровотеча з ділянки без чіткого визначення джерела кровотечі та ложа судини.
- Розрив матки з відривом маткової артерії.
- Глибокі розриви шийки матки та склепінь піхви з технічними труднощами їхнього ушивання [17].

Основні етапи операції перев'язування внутрішніх клубових артерій інтраперитонеальним доступом [6]:

1. Лапаротомія – нижньосередина або інтерліакальним розрізом.
2. Продольний розріз заднього листка парієтальної очеревини.
3. Дисекція внутрішньої клубової артерії (Дуже обережно! Це пов'язано з анатомічною близькістю вени).
4. Підведення лігатури під артерію.
5. Накладання лігатури на гіпогастральну артерію.

IV. Компресійні шви на матку

В останні 10 років для зупинення ППК стали широко використовувати компресійні шви на матку. Три найбільш поширені методики – це шви за В-Lynch, множинні квадратні шви, описані Cho зі співавторами та шви за Pereira. Ефективність накладання компресійних швів складає 70–90% [4].

V. Показання до проведення гістеректомії. За даними ВООЗ показник гістеректомії при ППК в середньому становить 1 випадок на 1000 пологів.

1. Патологія плацентації (placenta previa, placenta accreta, increta, percreta). Ця патологія зустрічається у жінок після попереднього розродження шляхом кесарева розтину, абортів, запальних процесів ендометрія. На даний момент це

ДИСТАНЦІОННЕ ОБУЧЕННЯ

основне показання для радикальної операції. З метою зменшення інтраопераційної крововтрати, профілактики коагулопатичних проявів на тлі цієї тяжкої акушерської патології можливе спочатку проведення перев'язування внутрішніх клубових артерій з наступним виконанням екстирпації матки. Найчастіше така послідовність доцільна в разі поєднання плацента previa та placenta accreta/increta.

2. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти з між'язовими крововиливами і просякненням кров'ю міометрія та розвитком матки Кувелера (Couvelaire).

3. Атонія матки не чутлива до утеротонічних препаратів та за відсутності ефекту від перев'язування магістральних судин матки (маткових, яєчникових, внутрішніх клубових артерій) або накладання компресійних швів.

4. Розрив матки з відривом судин матки та масивною кровотечею, коли перев'язування внутрішніх клубових артерій було неефективним.

Надпільвову ампутацію матки (субтотальну гістеректомію) виконують тільки в разі істинного прирощення плаценти без значної крововтрати та ДВЗ-синдрому. (Виключення становить передлежання плаценти: можливе прирощення/пророщення плацентою шийки матки з розвитком у післяопераційний період значної кровотечі з культі шийки матки).

В усіх інших випадках розвитку МАК, стійких до консервативних та хірургічних органозберігальних методів зупинки кровотечі, необхідно виконувати екстирпацію матки (тотальну гістеректомію) без додатків [9, 11].

Крок 5: Кровотеча після екстирпації матки

Найбільш частою причиною кровотечі після проведеної гістеректомії є коагулопатичні порушення або недостатній гемостаз після попередньої операції. Це може статися під час проведення екстирпації матки або в ранній післяопераційний період, що призводить до необхідності виконання

релапаротомії. У багатьох випадках необхідність релапаротомії зумовлена певними ятрогенними причинами, які пов'язані з неповним об'ємом хірургічного гемостазу без накладання лігатур на внутрішні клубові артерії, технічні недоліки виконання операції, недостатньою за якістю ІТТ (хоча за об'ємом вона може бути достатньою) без введення необхідної кількості антифібринолітиків, аprotиніну, використання препаратів крові, препаратів протромбінового комплексу, рекомбінантного VIIa фактора згортання.

Тому слід керуватися наведеними заходами **згідно з кроком 5**, а саме: обов'язкове перев'язування внутрішніх клубових артерій, місцевий гемостаз (Серджисел–Фібриляр, споногостан), виконання тугої тампонади малого таза та піхви серветками з амінокапроновою кислотою з подальшою корекцією коагулопатичних порушень шляхом виконання ІТТ та введення відповідних препаратів [11, 14].

У більшості випадків МАК призводять до розвитку геморагічного шоку та ДВЗ-синдрому. У разі розвитку АК, що становить 1,5% і більше від маси тіла, необхідно терміново виконувати хірургічне зупинення кровотечі (Наказ МОЗ України, 2005). У клінічній практиці в разі виникнення масивних ППК або кровотечі під час кесарева розтину до останнього часу виконували гістеректомію, проведення якої не тільки підвищує інтраопераційну крововтрату і зумовлює втрату репродуктивної та менструальної функцій, але й порушує взаємовідношення в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, кровопостачанні, іннервації малого таза. Останнім часом з'являються наукові дані щодо ефективного зупинення АК шляхом виконання органозберігальних операцій (перев'язування магістральних судин), що спричинює ішемізацію органа, уповільнення кровотоку в матці, її скорочення та зупинення кровотечі, а в подальшому зберігає репродуктивну функцію жінки [18, 19].

Додаток

Етапність заходів у разі розвитку ППК

<i>I. Консервативний етап (крововтрата менше 1000 мл)</i>					
Заходи	Етіологія	Тонус	Ручне обстеження стінок порожнини матки (одноразово!)		Заходи проводять одночасно з проведенням адекватної ІТТ, постійним оцінюванням об'єму крововтрати на фоні оцінки стану і контролю функцій життєво важливих органів з метою своєчасної зміни тактики лікування
		Тканина	Огляд пологових шляхів, ушивання розривів. При розриві матки – лапаротомія.		
		Травма	Переливання факторів згортання крові (СЗП, кріопреципітат, тромбоцитарна маса). Антифібринолітики.		
		Тромбін	Переливання факторів згортання крові (СЗП, кріопреципітат, тромбоцитарна маса). Антифібринолітики.		
Утеротоніки	Пріоритетність	1-а черга: КАРБЕТОЦИН або ОКСИТОЦИН	2-а черга МЕТИЛЕГОМЕТРИН	3-я черга ПРОСТАГЛАНДИНИ	
	Початкова доза і спосіб введення	КАРБЕТОЦИН – 100 мкг внутрішньовенно ОКСИТОЦИН – 10 ОД внутрішньом'язово	0,2 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно)	Мізопростол (міролют, сайтотек) 800 мкг per rectum одноразово	
	Повторні дози (за відсутності кровотечі)	10 ОД в/в крап. в 500 мл фіз.розчину 60 крап./хв. (ензапрост 2,5 мг перші 30 хв)	0,2 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) кожні 4 год.	–	
	Максимальна доза	Не більше 3 л рідини за добу, що містить окситоцин	3 дози (1,0 мг)	Мізопростол (міролют, сайтотек) 800 мкг per rectum одноразово	
	Протипоказання, попередження	–	Прееклампсія, гіпертензія, хвороби серця	Заборона вводити внутрішньовенно – астма, глаукома, артеріальна гіпертензія	
II. Проміжний етап – заходи між консервативним і хірургічним гемостазом		Балонна тампонада матки. Дворучна компресія матки Компресія черевної аорти			Розгортання операційної
<i>III. Хірургічний етап (лапаротомія) (крововтрата більше 1000 мл)</i>					
Поетапний хірургічний гемостаз	Не менше 1500 мл		Більше 1500 мл		Агіографічна емболізація (за можливості)
	Ін'єкція простагландинів в міометрій (дінопростон 0,5 мг), локальна атермія матки				
	Поетапна часткова деваскуляризація матки: лігатури на судини матки, яєчника; компресійні шви на матку		Перев'язування внутрішніх клубових артерій, яєчникових судин		
	Місцевий гемостаз. Туга тампонада малого таза та піхви		Тотальна або субтотальна гістеректомія		

Послеродовые кровотечения: этиология, патогенез, профилактика и современные методы лечения
О.В. Голяновский, М.В. Хименко, И.Д. Галич, Ю.В. Слободян

Postpartum haemorrhage: etiology, pathogenesis, prevention and contemporary treatment
O.V. Golyanovskiy, M.V. Himenko, I.D. Galich, I.V. Slobodyan

В статье представлены данные отечественной и мировой литературы по актуальной проблеме акушерства – послеродовых кровотечений: этиология, патогенез, факторы риска, прогнозирование и профилактика, диагностика, современное лечение.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение, массивное акушерское кровотечение, утеротонические препараты, консервативный гемостаз, хирургический гемостаз, перевязка магистральных сосудов.

Data of the domestic and world literature on an actual problem of obstetrics – postpartum haemorrhage are presented in the article: etiology, pathogenesis, risk factors, forecasting and prevention, diagnostics, modern treatment.

Key words: postpartum haemorrhage, massive obstetric haemorrhage, uterotonic drugs, conservative hemostasis, surgical hemostasis, hypogastric artery ligation.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; E-mail:Golyanovsky@bigmir.net

Хименко Марьяна Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

Галич Илья Дмитриевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

Слободян Юлия Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К., Репина М.А. Алгоритм помощи при акушерских кровотечениях/ Тезисы XI Российского конгресса анестезиологов и реаниматологов: сб. матер. – СПб., 2008. – С. 228.
2. Айламазян Э.К. и др. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство. – 4-е изд., перераб. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 400 с.
3. Бакшеев М.С. Маткові кровотечі в акушерстві. – 1966. – К., Здоров'я. – 342 с.
4. Голяновский О.В., Чернов А.В. Компрессионные швы на матку при послеродовом кровотечении. Обзор литературы и собственный опыт. 3 турботою про жінку. – 2012, № 4 – С. 26–29.
5. Голяновский О.В., Чернов А.В. Баллонная тампонада матки для остановки послеродового кровотечения (обзор литературы). 3 турботою про жінку. – 2012. – № 4. – С. 30–33.
6. Голяновский О.В., Мехедко В.В., Кульчицкий Д.В. Позатпная деваскуляризация матки и аргонеплазменная коагуляция // Жіночий лікар. – 2012. – № 2 – С. 32–46.
7. Голяновський О.В., Глушко О.І. Ефективність утеротонічної терапії післяпологових кровотеч // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 4 – С. 116–117.
8. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. «Этюды критической медицины». – Петрозаводск: Издательство ПГУ, т. 31997. – 397 с.
9. Камінський В.В., Голяновський О.В., Ткаченко Р.О., Чернов А.В. Масивні акушерські кровотечі – К.: Тріумф, 2010. – 232 с.
10. Камінський В.В., Голяновський О.В., Зелявська Н.М., Чернов А.В., Кульчицкий Д.В. Профілактика акушерської кровотечі в породіль групі ризику препаратом карбетоцин. Здоров'я жінчини. – 2010. – № 8 – С. 80–85.
11. Камінський В.В., Голяновський О.В., Хименко М.В. Ефективність комплексного підходу до проблеми акушерських кровотеч. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 182–189.
12. Наказ МОЗ України № 205 від 24.03.2014. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. – К., 2014. – 82 с.
13. Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения. Под ред. Ч.Р. Уитфилда. – М.: Медицина, 2003. – 808 с.
14. Серов В.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: Краткое руководство. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 256 с.
15. Усенко Л.В., Шифрин Г.А. Интенсивная терапия при кровопотере – Днепропетровск: Изд-во Новая идеология, 2007. – 290 с.
16. Burtelow M., Riley E., Druzin M., Fontaine M., Viele M., Goodnough L.T. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. Transfusion. – 2007;47:1564–72.
17. Condous G.S., Arulkumaran S. Medical and conservative surgical management of postpartum hemorrhage. J. Obst. Gynecol. Can. – 2003. – Vol. 25, № 11. – P. 549–554.
18. O'Leary J.A. Uterine artery ligation in the control of postcesarean hemorrhage. J.Reprod. Med. – 1995. – Vol. 40. – P. 189–193.
19. Sapmaz E., Celik H., Altungul A. Bilateral ascending uterine artery ligation vs. tourniquet use for hemostasis in cesarean myomectomy: a comparison. J. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 48, № 12. – P. 950–954.

Статья поступила в редакцию 26.06.2015

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ**(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)****1. Післяпологова кровотеча (ППК) – це:**

- Така, що становить понад 500,0 мл під час пологів через природні пологові шляхи та 1000,0 мл при розродженні шляхом кесарева розтину
- Така, що становить понад 350,0 мл під час пологів через природні пологові шляхи
- Така, що становить понад 0,5% від маси тіла жінки.

2. Утеротонічні засоби I черги у разі розвитку ППК:

- Карбетоцин
- Окситоцин
- Метилергометрин
- Мізопростол.

3. Масивна акушерська кровотеча – це:

- Така, що становить понад 1,5% від маси тіла
- Крововтрата 1,0–1,5% від маси тіла
- Крововтрата понад 20% від ОЦК.

4. Які клінічні фактори ризику розвитку акушерської кровотечі?

- Багатоводдя
- Затримка росту плода
- Тяжка екстрагенітальна патологія
- Резус-ізоімунізація.

5. Як визначаються прогностичні фактори ризику розвитку акушерської кровотечі?

- За шкалою W. Fisher
- За діаграмою Фрідмана
- За таблицею «4 Т»
- За формулою І.Ф. Жорданіна.

6. Рання ППК виникає:

- В перші 2 год після пологів
- В перші 12 год після пологів
- В перші 24 год після пологів.

7. Які першочергові заходи профілактики ППК у групі жінок вкрай високого ризику?

- Внутрішньовенне введення 100 мкг карбетоцину
- Окситоцин (10 МО внутрішньом'язово)
- Внутрішньовенне введення 0,25 мг строфантину

8. Які протипоказання до застосування метилергометрину?

- Артеріальна гіпертензія
- Епілепсія
- Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок
- Преєклампсія.

9. Методи тимчасового зупинення кровотечі перед хірургічним етапом:

- Дворучна компресія матки
- Компресія черевної аорти
- Двостороннє перев'язування яєчникових судин
- Ручне обстеження стінок порожнини матки.

10. За даними доказової медицини для роділей, які народили через природні пологові шляхи без факторів ризику ППК, утеротонічним препаратом вибору є:

- Мізопростол
- Окситоцин
- Синтометрин
- Ергометрин.

11. Показання до проведення гістеректомії з метою зупинення кровотечі:

- Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
- Розходження швів на рані матки
- Істинне прирощення плаценти
- Гематоми піхви.

12. У породіллі з масою тіла 80 кг треті вчасні пологи. Народився хлопчик масою 4,200 г, зростом 50 см. Загальна крововтрата – 450,0 мл. Фізіологічний об'єм крововтрати у даної породіллі:

- До 400,0 мл
- 350,0 мл
- 300,0 мл
- 450,0 мл.

13. Пологи у багатороділлі закінчилися народженням плода масою 4500,0 г. Послід виділився самостійно, під час огляду – цілий. Крововтрата 350 мл. Через 5 хв почалася кровотеча. При зовнішньому масажі матка м'яка, при пальпації скорочується і знову розслаблюється. Який діагноз?

- Атонічна кровотеча
- Слабкість пологової діяльності
- Розрив матки
- Травма м'яких пологових шляхів.

14. Заходи для профілактики масивної акушерської кровотечі у разі оперативного розродження пацієнтки із встановленим діагнозом placenta accreta?

- Гістеректомія
- Накладання лігатур на гіпогастральні артерії
- Компресійні шви на матку
- Дворучна компресія матки.

Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів

О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська

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

У статті представлено сучасні дані щодо особливостей етіології та патогенезу, клініки та терапії загрози передчасних пологів. Наведено результати клінічного дослідження ефективності комбінованої терапії сублінгвальною та вагінальною формами мікронізованого прогестерону загрози передчасних пологів в терміні 22–30 тиж.

Ключові слова: загроза передчасних пологів, сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону (Лютеїна), вагінальна форма мікронізованого прогестерону, масляний прогестерон.

Передчасні пологи – одна з найгостріших проблем сучасного акушерства. Попри всі напрацювання світової та вітчизняної медичної спільноти частота цієї патології не знижується і становить 6–12% в розвинених країнах, в цілому по Україні цей показник сягає 12%, а за даними деяких спеціалізованих перинатальних центрів показник частоти передчасних пологів наближається до 31% [2, 8]. Щорічно в світі народжується 12–15 млн недоношених дітей, а частота анте-, інтра- та перинатальної смертності серед недоношених новонароджених у 15–30 разів перевищує цей показник для дітей, народжених вчасно. Приблизно 50% недоношених новонароджених залишаються глибокими інвалідами (прояви респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньочерепкових кровокиливів, тяжкої ретинопатії та ін.) [10, 11].

Передчасними вважають пологи зі спонтанним початком, прогресуванням пологової діяльності та народженням плода масою більше 500,0 г у термінах вагітності від 22 тиж до 36 тиж + 6 діб [4]. У перебігу передчасних пологів виділяють 2 етапи: загроза передчасних пологів та власне передчасні пологи, що почалися. Приділяючи увагу попередженню та терапії передчасних пологів, акушери-гінекологи, насамперед, намагаються вчасно профілакувати та лікувати загрозу передчасних пологів.

Передчасні пологи розглядають як «великий акушерський синдром», у реалізації якого бере участь низка факторів: інфекційно-запальний процес, плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність, тромбофілії, імунні реакції, екстрагенітальна патологія, нейроендокринні порушення, більшість з яких супроводжуються прогестероновою недостатністю. Багатофакторність цієї патології певним чином пояснює відсутність єдиного високоефективного алгоритму профілактики та лікування передчасних пологів [5].

На сьогоднішній день план лікування вагітних із загрозою передчасних пологів включає такі пункти [4, 7]:

1. Токोलітична та спазмолітична терапія.
2. Профілактика респіраторного дистрес-синдрому плода.
3. Гормонотерапія препаратами прогестерону.
4. Метаболічна та дезагрегантна терапія.
5. Фонова терапія залежно від соматичної патології вагітної.

Згідно з останніми даними прогестерон пригнічує експресію генів, що відповідають за скоротливу активність

міометрія, і активує гени, що беруть участь у синтезі оксиду азоту – потужного ендогенного міорелаксанту. Крім того, прогестерон перешкоджає передчасному скороченню шийки матки та блокує утворення в міометрії міжклітинних контактів, необхідних для забезпечення повноцінних скоординованих скорочень. Прогестерону властива потужна нейропротективна дія, що проявляється системною протизапальною активністю; він є антагоністом простагландину F_{2α}.

Токолітична властивість здебільшого притаманна природним метаболітам натурального прогестерону (5b-прегнанолону, 5b-прегнандіолу, 5b-прегнандіону), які утворюються під час взаємодії прогестерону з ферментом 5b-редуктазою та створюють максимально сильний і повний токолітичний ефект. Взаємодія з ферментами можлива тільки за повної ідентичності ендогенному прогестерону, тому синтетичні аналоги прогестерону не мають таких властивостей [3, 6].

Проте, мікронізований прогестерон (МП), синтезований з рослинної сировини – екзогенний аналог гормону жовтого тіла, повністю ідентичний натуральному та має всі його властивості. У процесі мікронізації невеликі кристали синтезованого прогестерону додають до довгих ланцюгів жирних кислот, що покращує абсорбцію і біодоступність прогестерону за рахунок збільшення площі поверхні та контакту зі слизовими оболонками.

Фармакокінетика і фармакодинаміка прогестерону, а отже і вивчені ефекти залежать від способу введення препарату. За внутрішньом'язового шляху введення спостерігаються надфізіологічні плазмові концентрації прогестерону. *Пероральне застосування виявляє швидке підвищення плазмових концентрацій з подальшим поступовим їх зниженням.* Крім того, за цих способів введення має місце ефект першого проходження гормону через печінку з утворенням декількох біологічно активних метаболітів. За вагінального введення досягають стабільних плазмових концентрацій і постійних концентрацій у тканинах – так званий ефект першого проходження через матку зі спрямованим впливом на ендометрій, крім того, спостерігають мінімальний ризик виникнення системних ефектів. **Сублінгвальна форма** дає можливість досягти найшвидшого ефекту, відсутній первинний метаболізм гормону в печінці, а отже не втрачається його концентрація і, таким чином, ця форма введення має найменш тривалий період напіввиведення [1, 3]. Хоча слід зазначити, що фундаментальних досліджень застосування сублінгвальної форми МП в разі загрози передчасних пологів, не проводили.

На сьогодні, за нашими даними, оптимальною є така комбінація різних форм введення прогестерону: лікування в гострий період доцільно починати із сублінгвальної форми, а після регресу клінічної симптоматики та досягнення відповідної для даного терміну вагітності концентрації гормону в плазмі крові, за відсутності проявів кольпиту, слід перевести пацієнтку на застосування вагінальної форми.

У рекомендаціях Європейського товариства акушерів-гінекологів за 2011 р. у разі високого ризику передчасних пологів рекомендовано призначення вагінальної форми прогестерону з початку II і протягом III триместрів вагітності. Society for Maternal-Fetal Medicine в своїх рекомендаціях за 2012 р. також рекомендує застосування вагінального прогестерону з моменту встановлення діагнозу загрози передчасних пологів і до 36-го тижня гестації за довжини шийки матки ≤ 20 мм (навіть у безсимптомних жінок без передчасних пологів в анамнезі).

У ході дослідження R. Romero і співавторів (2012) встановлено, що на тлі застосування вагінального МП ризик передчасних пологів у терміні до 33 тиж знизився на 42%, крім того, достовірно знизилися показники частоти захворюваності/смертності новонароджених, розвитку респіраторного дистрес-синдрому, потреби в штучній вентиляції легень та ін. [9]. Подібні результати отримали в своїх дослідженнях фахівці Американської асоціації акушерів-гінекологів – застосування натурального прогестерону вагінально зменшує частоту респіраторного дистрес-синдрому новонароджених на 52–61% [12]. Цікавими також є підсумки багаточленового міжнародного дослідження PREGNANT, які свідчать, що використання МП знижує частоту передчасних пологів і респіраторного дистрес-синдрому новонароджених [13].

Проте, незважаючи на доведену в низці клінічних досліджень високу ефективність терапії препаратами прогестерону загрози передчасних пологів, питання про призначення препаратів МП, про найбільш оптимальну форму введення препарату та тривалість лікування залишається дискусійним.

Мета дослідження: вивчити ефективність застосування сублінгвальної та вагінальної форм препарату МП (Лютеїна, Адамед, Польша) в комплексній терапії загрози передчасних пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 60 вагітних із загрозою передчасних пологів у терміні вагітності 22–30 тиж, які були госпіталізовані та отримали терапію на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика.

Відбір пацієнток для дослідження проводили за такими критеріями:

1. УЗ-ознаки:

- підвищення тону м'якої матки;
- довжина шийки матки менше 20 мм;
- відсутність попередньо діагностованої істміко-цервікальної недостатності (ІЦН).

2. Клінічні ознаки:

- біль ниючого, давячого, переймоподібного характеру внизу живота, попереку;
- мажучі кров'яністі виділення зі статевих шляхів;
- підвищений тонус матки.

3. Зниження рівня прогестерону в плазмі крові.

4. Відсутність супутніх акушерсько-гінекологічних (рубць на матці, вада розвитку матки, попередньо діагностована ІЦН) та екстрагенітальних патологій.

Усі пацієнтки були розподілені на 2 групи:

I група – 30 вагітних, які протягом першої доби отримували магnezіальну токолітичну терапію: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – сублінгвальна форма МП (Лютеїна) 100 мг ч/з 6 год, тричі, разом з третім прийомом сублінгвальної форми вагітні вводили вагінальну форму МП – 100 мг; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг два рази на добу. На другу добу вагітні отримували магnezіальну токолітичну терапію: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – вагінальну форму МП – 150 мг два рази на до-

бу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг два рази на добу. На третю добу вагітні отримували гормональну терапію – вагінальну форму МП – 150 мг два рази на добу; комбінований препарат магnezію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки три рази на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг два рази на добу. На 4–7-у добу вагітні отримували гормональну терапію – вагінальну форму МП – 100 мг два рази на добу; комбінований препарат магnezію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки три рази на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг за наявності болювих відчуттів.

II група – 30 вагітних, які протягом перших двох діб отримували магnezіальну токолітичну терапію: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 2 мл з внутрішньом'язовим шляхом введення один раз на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг три рази на добу. На третю добу вагітні отримували гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 2 мл з внутрішньом'язовим шляхом введення один раз на добу; комбінований препарат магnezію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки три рази на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг два рази на добу. На 4–7-у добу вагітні отримували гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 1 мл з внутрішньом'язовим шляхом введення один раз на добу; комбінований препарат магnezію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки три рази на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг за наявності болювих відчуттів.

Усі пацієнтки обох груп отримали профілактику РДС плода 24 мг дексаметазону внутрішньом'язово (6 мг ч/з 12 год 4 рази).

Відміну гормональних препаратів прогестерону проводили з 8-го дня поступово, під контролем УЗД, відповідно до клінічного стану вагітної. У разі виявлення вкорочення шийки матки до 20 мм та більше ми рекомендували вагітним продовжити застосування вагінальної форми МП (50–100 мг два рази на добу) до 34 тиж вагітності з подальшим поступовим зниженням дози та відміною препарату.

У ході дослідження вивчали такі параметри:

I. Особливості гінекологічного та акушерського анамнезів.

II. Скарги.

III. Лабораторні показники:

- 1) загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;
- 2) загальний аналіз сечі;
- 3) рівень прогестерону в плазмі крові;
- 4) рівні електролітів Mg^{++} і Ca^{++} в сироватці крові;
- 5) АЛТ, АСТ, ЛФ, загальний білірубін, непрямий білірубін, загальний білок, альбуміни;
- 6) коагулограма: кількість тромбоцитів, АЧТЧ, фібриноген, фібрин, тромбіновий час;
- 7) вагінальний мазок на мікрофлору.

IV. УЗ-показники:

- 1) довжина шийки матки;
- 2) стан внутрішнього вічка (діаметр, мм);
- 3) тонус м'якої матки.

V. Особливості перебігу пологів та післяпологового періоду:

- 1) спосіб розродження;
- 2) термін розродження;
- 3) ускладнення в пологах;
- 4) оцінка новонародженого на 1-й та 5-й хвилині за шкалою Апгар;
- 5) ускладнення з боку новонародженого.

Характеристика груп дослідження

Характеристика	I група, n ₁ =30	II група, n ₂ =30
Вік, років	29,5±9,5	29±7,5
Мешканки міста, %	60,0	56,7
Мешканки села, %	40,0	43,3
Працюючі, %	36,7	33,3
Домогосподарки, %	63,3	66,7
Курці, %	3,3	6,7
Першороділлі, %	43,3	50,0
Повторнороділлі, %	56,7	50,0
Передчасні пологи в анамнезі, %	26,7	20,0

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою офісних програм «Microsoft Excel» із використанням основних статистичних методів розрахунку. Достовірність різниці середніх значень визначали з обчисленням t-критерію Стьюдента, порівняння вибірок, що містили якісні ознаки, проводили за коефіцієнтом Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи жінок були репрезентативними за віком, місцем проживання, соціальним статусом, станом соматичного здоров'я та паритетом (табл. 1).

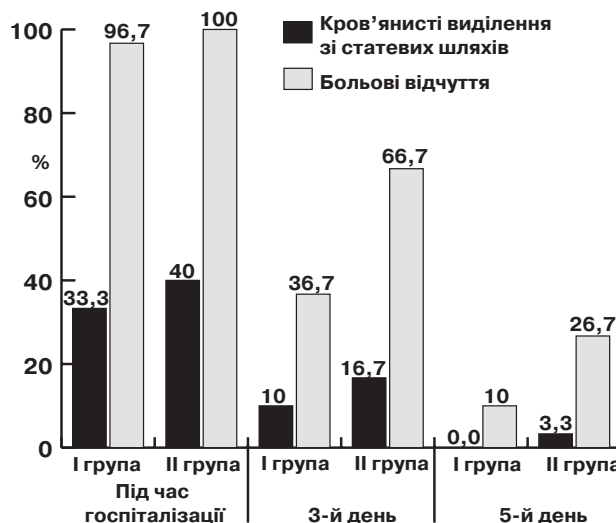
Достовірної різниці частоти передчасних пологів в анамнезі в обох групах дослідження не спостерігали.

Під час госпіталізації практично всі вагітні в обох групах дослідження скаржилися на ниючий та/чи переймоподібний біль внизу живота та/чи попереку, в I групі мажучі кров'яністі виділення зі статевих шляхів спостерігали 33,3% вагітних, цей показник достовірно не відрізнявся в II групі дослідження і становив 40,0% (мал. 1).

У процесі лікування ми спостерігали швидший регрес клінічної симптоматики в I групі дослідження, так на 3-ю добу лікування больові відчуття відзначали 40% жінок, в той самий час в II групі цей показник був достовірно вище (p<0,01) і становив 66,7%. Отримані результати ми пов'язуємо зі швидкою дією сублінгвальної, а потім підтримувальною дією вагінальної форм МП, порівняно з помірними темпами всмоктуванням масляного прогестерону із сідничного м'яза. На 5-у добу клінічна симптоматика зберігалася у 10,0% вагітних I групи та 26,7% пацієнток II групи. На 7-у добу скарги у пацієнток обох групи були відсутні.

Запальні зміни за результатами загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули та визначенням ШОЕ були відсутні у всіх вагітних в обох групах дослідження, значення абсолютної кількості лейкоцитів 12,0×10⁹/л вважали верхньою межею норми для II–III триместрів вагітності. Також у жодної з пацієнток ми не спостерігали проявів запалення сечової системи за даними загальних аналізів сечі. У 16,7% пацієнток I групи та 20,0% пацієнток II групи було діагностовано кандидозний кольпіт, цим пацієнткам відповідно була призначена місцева інтравагінальна антимікотична терапія, яка не співпадала в часі з основним лікуванням.

Середні рівні концентрації прогестерону на момент госпіталізації в обох групах дослідження не мали достовірних відмінностей. Під час лікування спостерігалася цікава тенденція: рівні прогестерону в II групі на 3-ю добу мали менший приріст, ніж у I групі, проте на 5-у та 7-у добу саме в II групі ми фіксували вищі рівні концентрації прогестерону в плазмі крові (мал. 2). Отримані результати можна пояснити більш тривалим всмоктуванням масляного прогес-

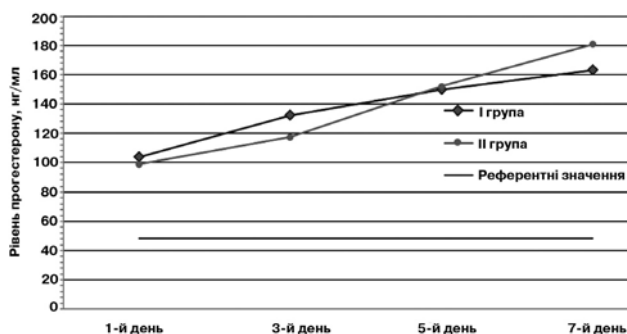


Мал. 1. Динаміка проявів основних скарг в групах дослідження

терону саме за внутрішньом'язового введення з подальшим створенням пікової концентрації в плазмі крові, в той час як вагінальна форма МП забезпечує первинне проходження та пікову концентрацію гормону в матці.

Рівні електролітів Mg⁺⁺ і Ca⁺⁺ в сироватці крові вагітних обох груп не мали достовірних відмінностей та суттєво не змінювалися протягом усієї терапії.

Під час проведення біохімічного дослідження крові рівні показників печінкових проб (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, непрямий білірубін, загальний білок) та коагулограми (АЧТЧ, фібриноген, фібрин, тромбіновий час) в обох групах дослідження знаходилися у рамках референтних значень, а отже можна стверджувати, що порушення функції печінки були відсутні у всіх жінок обох груп.



Мал. 2. Концентрація прогестерону в плазмі крові

Результати УЗ-діагностики в групах дослідження

УЗ-ознака	Частота прояву УЗ-ознаки в групах дослідження, %							
	I група, n ₁ =30				II група, n ₂ =30			
	На момент госпіталізації	3-я доба	5-а доба	7-а доба	На момент госпіталізації	3-я доба	5-а доба	7-а доба
<i>Довжина шийки матки</i>								
>25 мм	56,7	50,0	50,0	50,0	46,7	33,3	26,7	26,7
20-25 мм	23,3	30,0	30,0	30,0	30,0	33,3	30,0	30,0
15-20 мм	20,0	20,0	20,0	20,0	23,3	33,3	43,3	43,3
<i>Стан внутрішнього вічка</i>								
Закрите, d<3 мм	83,3	80,0	80,0	80,0	90,0	80,0	73,3	73,3
d>3 мм	16,7	20,0	20,0	20,0	10,0	20,0	26,7	26,7
Тонус міометрія								
N	0	46,7	73,3	100,0	0	30,0	50,0	100,0
↑	100,0	53,3	26,7	0	100,0	70,0	50,0	0

Під час госпіталізації всім вагітним було проведено ультразвукове дослідження за вагінальною методикою з проведенням цервікометрії. Відповідно до результатів цервікометрії було сформовано три умовні діапазони; довжина шийки матки більше 25 мм та закриті внутрішнє вічко свідчили про відсутність органічних змін з боку шийки матки. У I групі у 56,7% пацієнок спостерігали довжину шийки матки менше 25 мм, у 83,3% пацієнок – закриті зовнішнє вічко або діаметр зовнішнього вічка менше 3 мм. Ці показники в II групі не мали достовірних відмінностей та становили 46,7% та 90,0% відповідно. Підвищений тонус матки за даними ехоскопічного дослідження мали 100% пацієнок обох груп (табл. 2).

Результати зовнішнього акушерського та вагінального досліджень у пацієнок обох груп під час госпіталізації повністю співпадали з результатами УЗД та характером скарг вагітних.

Основними УЗ-ознаками ефективності проведеної терапії вважали відсутність прогресування вкорочення шийки матки, збільшення діаметра внутрішнього вічка та зникнення гіпертонусу матки. У I групі на 3-ю добу у 6,7% довжина шийки матки зменшилася до 20–25 мм, а у 3,3% діаметр внутрішнього вічка збільшився >3 мм. У II групі ці показники були дещо гіршими, так, у 13,4% довжина шийки матки становила менше 25 мм, а у 10,0% шийка матки стала коротша 20 мм. На 5-у та 7-у добу ми не спостерігали прогресування клінічної симптоматики у I групі пацієнок, проте в II групі кількість жінок з довжиною шийки матки 15–20 мм збільшилася ще на 10,0%. Вищу ефективність та швидший ефект лікування у I групі можна пояснити унікальною властивістю саме вагінальної форми МП накопичуватися безпосередньо в тканинах, протидіяти скорочення матки та зберігати структуру шийки матки.

Темпи відновлення нормального тону міометрія в I групі також були швидші, ніж у II.

Під час подальшого спостереження було встановлено, що у жінок I групи пологи в терміні 37 тиж та більше відбулися в 83,3%, зокрема в терміні 40–42 тиж у 16,7%. З них 16,7% вагітних були розроджені шляхом кесарева розтину в зв'язку з дистресом плода в пологах – 10%, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти – 3,35%, дистоцією шийки матки в пологах – 3,35%. Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) спостерігали в 20,0% випадків.

У II групі пологи в терміні доношеної вагітності відбулися у 53,3%, розродження шляхом кесарева розтину відбулося

в 10% у зв'язку з дистресом плода в пологах. ПРПО спостерігали в 23,3%.

За шкалою Апгар на першій хвилині новонароджені I групи мали оцінку 6,4±1,6, II групи – 6,1±1,9; на п'ятій хвилині новонароджені I групи мали оцінку – 7,5±1,5 бала, II групи – 7,0±1,8 бала.

Передчасні пологи в I групі спостерігали у 16,7% жінок у термінах 32–37 тиж, пологи перебігали консервативно, новонароджені були оцінені на 1-й хвилині в 5,0±1,0 бала та на 5-й хвилині – в 6,0±1,0 бала за шкалою Апгар. У II групі передчасні пологи спостерігали достовірно частіше (p<0,05), у 46,7% пацієнок, у термінах 30–37 тиж, у 26,7% жінок були проведені консервативно, оперативне розродження проведено в зв'язку з передчасним відшаруванням плаценти в 2 випадках. Новонароджені були оцінені на 1-й хвилині в 4,0±1,0 бала та на 5-й хвилині – в 6,0±1,0 бала за шкалою Апгар.

Отримані результати свідчать про кращі перинатальні перспективи у пацієнок, які отримували комбіновану терапію загрози передчасних пологів сублінгвальною та вагінальною формами МП порівняно з вагітними, які отримували внутрішньом'язові ін'єкції 2,5% масляного розчину прогестерону.

Під час дослідження, завдячуючи висококваліфікованій роботі медичного персоналу, ми не спостерігали побічні ефекти та ускладнення терапії в обох групах дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Використання сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону та препаратів магнію в період вираженої клінічної симптоматики загрози передчасних пологів дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект та запобігти подальшому прогресуванню структурних змін з боку шийки матки.

2. Комплексна терапія загрози передчасних пологів з використанням сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону, препаратів магнію, нестероїдних протизапальних препаратів має високу ефективність терапевтичної дії та може бути рекомендована для широкого використання в родопомічних закладах.

3. Застосування вагінальної форми МП у терапії загрози передчасних пологів та в якості вторинної профілактики передчасних пологів у жінок з вкороченою шийкою матки (менше 20,0 мм) достовірно зменшує частку передчасних пологів та покращує перинатальні наслідки.



Лютеїна
Мікронізований прогестерон

Сучасні форми мікронізованого натурального прогестерону

Сублінгвальна форма = швидкий ефект¹

- ♥ Максимальна концентрація через **30 хвилин**
- ♥ Швидкий ефект в екстрених ситуаціях
- ♥ Альтернатива вагінального застосування



Вагінальна форма = тривалий ефект²

- ♥ Дія протягом **12–13 годин** після прийому
- ♥ Ефект «першого проходження» через матку
- ♥ Тривалість ефекту для зручності прийому



Ви обираєте спосіб введення та дозу в залежності від клінічної ситуації



СУБЛІНГВАЛЬНА
ФОРМА 50 МГ



ВАГІНАЛЬНА ФОРМА
50, 100, 200 МГ

ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з аплікатором. Показання: лікування порушень пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозові викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендогенному гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.

ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендогенного дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного аборту при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, при гормональній замісній терапії). Побічні реакції: у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування груддю, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Паб'яницький фармацевтичний завод
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД»,
Польща. Представництво в Україні:
01015, м. Київ, вул. Редутна, 10
Тел./факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Хомяк Н.В. Мамчур, В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микроинизованного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. - 2014. - № 4(90).
2. Инструкция для медичного застосування препарату Лютеїна.

*Коротка інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Эффективность комбинированного применения сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона в терапии угрозы преждевременных родов
О.В. Голяновский, А.М. Рубинштейн, М.А. Бачинская

The effectiveness of micronized progesterone sublingual and vaginal forms combined use of in the treatment of preterm labor
O.V. Golyanovskyy, A.M. Rubinshtein, M.A. Bachinska

В статье представлены современные данные об особенностях этиологии и патогенеза, клиники и терапии угрозы преждевременных родов. Приведены результаты клинического исследования эффективности комбинированной терапии сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона угрозы преждевременных родов в сроке 22–30 нед.

Ключевые слова: угроза преждевременных родов, сублингвальная форма микронизированного прогестерона (Лутеина), вагинальная форма микронизированного прогестерона, масляный прогестерон.

The article presents current data about the peculiarities of etiology and pathogenesis, clinics and treatment of preterm labor. The results of the clinical studies of the effectiveness of micronized progesterone sublingual and vaginal forms combined therapy of preterm labor threat at 22–30 weeks were described.

Key words: the threat preterm labor, a sublingual form of micronized progesterone (Luteina), vaginal form of micronized progesterone, oil progesterone.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: Golyanovskyy@bigmir.net

Рубинштейн Анна Моисеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

Бачинская Марина Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Інструкція застосування препарату Лутеїна.
2. Каминский В.В. Токолитическая терапия: новые возможности / В.В. Каминский, С.И. Жук // *Жіночий лікар*. – 2008. – № 6. – С. 3.
3. Майоров М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике // *Провизор*. – 2004. – № 7. – С. 26–29.
4. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» розділ «Передчасні пологи» та зміни до нього № 624 від 03.11.2008 р.
5. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births//*Am. J. Public Health*. – 1998. – Vol. 88. – P. 233–238.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth, *The Lancet*, 2008;371 (9606); 75–84.
7. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;119:1308–13.
8. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva: World Health Organization; 2007.
9. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 2. – P. 124.e1–19.
10. Saigal S, Hoult LA, Streiner DL et al. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105, № 2. – P. 325–331.
11. Tyson JE, Prarikh NA, Langer J et al. Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestational age // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 16. – P. 1672–1681.
12. Use of progesterone to reduce preterm birth/American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 963–5.
13. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. S.S. Hassan, R. Romero, D. Vidyadhari et al. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – July 2011. – Vol. 38, Iss. 1. – P. 18–31.

Статья поступила в редакцию 08.10.2015

Atopobium vaginae: новый взгляд на этиологию и лечение бактериального вагиноза

Тематический номер «Гинекология. Акушерство. Репродуктология» №3/2015 «Медицинской газеты «Здоров'я України»

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются одной из важнейших проблем современной гинекологии. Высокая распространенность в популяции инфекций, передающихся половым путем, низкая иммунная защита организма, раннее начало половой жизни, высокая резистентность проблемных микроорганизмов, низкая осведомленность женщин и мужчин в вопросах барьерной контрацепции и отсутствие существенного прогресса в сфере разработки новейших антибактериальных средств – все эти факторы значительно усугубляют проблему ВЗОМТ. Одной из широко распространенных гинекологических патологий, в последние годы вызывающей все больший научный и клинический интерес именно в качестве фактора, способствующего развитию ВЗОМТ и возникновению ряда самых серьезных осложнений беременности (в частности, невынашивания беременности и преждевременных родов), является бактериальный вагиноз (БВ). Ключевой клинической характеристикой БВ сегодня считается ярко выраженный дисбиоз влагалища, выражающийся в резком снижении или даже полном отсутствии в составе влагалищной микрофлоры лактобацилл, которые вытесняются полимикробными ассоциациями анаэробов. На сегодняшний день рассмотрению этиопатогенеза и оптимальных стратегий эффективного лечения БВ посвящено значительное количество микробиологических и клинических исследований, а также научно-практических симпозиумов. Одним из таких мероприятий стал сателлитный симпозиум «*Atopobium vaginae*, новый микроб и новые возможности терапии бактериального вагиноза с позиции доказательной медицины», который состоялся в г. Киеве 24 сентября в рамках Пленума акушеров-гинекологов «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» и закономерно вызвал значительный интерес практикующих гинекологов.

Работу симпозиума открыла ведущий отечественный эксперт в области гинекологии, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», заведующая отделением эндокринной гинекологии, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук. Ее доклад был посвящен проблемным аспектам лечения БВ, а именно резистентности микроорганизмов к традиционной противомикробной терапии вследствие образования биопленок.

– Когда в рамках проводимой нами научно-исследовательской работы мы стали искать глубинные причины целого ряда предопухолевых заболеваний и гормональных нарушений, то оказалось, что причиной таких предопухолевых процессов в женских половых органах, как миома матки, эндометриоз и гиперплазия, является длительно существующий воспалительный процесс. На сегодняшний день трудно сказать, что первично: воспалительный процесс, длительное течение которого приводит к предопухолевой/опухолевой трансформации и гормональным нарушениям, или же нарушения гормонального гомеостаза и иммунного статуса в комплексе способствуют развитию дисбиотических нарушений и поддержанию воспаления.

Рассматривая проблему ВЗОМТ, следует подчеркнуть, что гормональная регуляция репродуктивной системы жен-

щины окончательно созревает в среднем только к 18–22 годам. К этому возрасту формируется сбалансированное количество овуляторных циклов, достаточный уровень прогестерона, адекватный местный иммунитет, и в это же время заканчивается эпителизация шейки матки. Поэтому, если половая жизнь начинается в возрасте старше 18 лет, то адекватный местный иммунитет обеспечивает защиту от вероятной инфекции. Если же девушка начинает половую жизнь раньше, то существует риск беспрепятственной колонизации влагалища разнообразной бактериальной флорой, и, как следствие, риск развития дисбиотических нарушений и воспалительных процессов с возможностью их перехода в хроническую форму, которая очень сложно поддается лечению. Такая чрезвычайно распространенная клиническая проблема, как БВ, с одной стороны, существенно нарушает качество жизни женщины, а с другой – способствует формированию целого ряда воспалительных заболеваний женских половых органов (эндометрия и миометрия, маточных труб, яичников, тазовой брюшины, тазовой клетчатки). Так, в последнее время в гинекологической практике особенно остро встает проблема эндометрита. Если еще 15–20 лет тому назад мы говорили об эндометрите только как о вторичном заболевании, которое формируется после родов или после аборта, то на сегодняшний день мы сталкиваемся с развитием первично-хронического эндометрита, который представляет собой колоссальную проблему в репродуктологии и в лечении гиперпластических процессов эндометрия. В соответствии с современными представлениями хронический воспалительный процесс можно рассматривать как полисистемное заболевание с вовлечением эндокринной, иммунной, симпатоадреналовой систем. Кроме того, хронические воспалительные заболевания гениталий способствуют разрыхлению соединительной ткани матки, нарушению микроциркуляции с развитием гипоксии, а также усиливают продукцию коллагеновых волокон и фиброз. К остальным проявлениям воспалительного процесса можно отнести стимуляцию синтеза факторов роста, в частности ИПФР I, ТФР, а также изменение экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам (D. Dixon, 2000; A. Arici, S. Sozen, 2003; L. Yu et al., 2008; Oluwatosin Jaiyeoba and David E. Soper, 2011).

Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, MMWR, 2011) любые ВЗОМТ чреваты серьезными осложнениями. Наряду с частыми случаями развития эндометриоза и хронического болевого синдрома наиболее тяжелыми осложнениями все же являются бесплодие и вторичный поликистоз яичников. Так, после одного острого эпизода ВЗОМТ бесплодие наблюдается примерно в 10% случаев, а повторные эпизоды ВЗОМТ ассоциируются с 4–6-кратным повышением риска необратимого повреждения маточных труб.

Этиологическая структура ВЗОМТ весьма разнообразна и представлена множеством распространенных возбудителей (*N. gonorrhoeae* – 40–50%, *C. trachomatis* – 30%, *E. coli* и другие грамотрицательные бактерии – до 15%, микоплазмы и уреоплазма – 12–20%, герпесвирусные и аденовирусные инфекции – до 10%), однако особое внимание на сегодняшний день уделяется роли анаэробной микрофлоры (*G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*). БВ, в этиологии которого основная роль как раз и принадлежит указанным анаэробам, выявля-

Стадии развития биопленок: I. Первоначальное закрепление на поверхности ткани. II. Фиксация. III. Созревание. IV. Образование взрослой биопленки в белково-полисахаридном каркасе. V. Выброс бактерий-спор и образование новых колоний биопленок. Фото биопленок на примере *P. aeruginosa*.

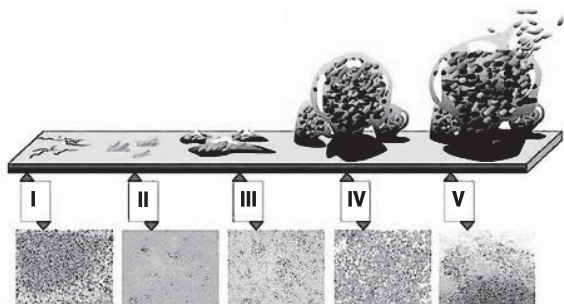


Рис. 1. Стадии развития биопленок

ется в 20% случаев всех ВЗОМТ, то есть у каждой 5-й женщины (CDC, 2011). При этом именно БВ, наряду с вульвовагинальным кандидозом или трихомониазом, является основополагающим фактором в развитии хронического воспалительного процесса.

Масштабы распространенности БВ ужасают: данная патология встречается у 10–30% беременных женщин, у 24–40% женщин с заболеваниями, передающимися половым путем, у 35% пациенток с ВЗОМТ и у 95% женщин с жалобами на обильные влажальные выделения (А.Л. Тихомиров и соавт., 2003; E. De Backer et al., 2010; К.В. Воронин и соавт., 2012). Тем не менее истинная распространенность БВ доподлинно неизвестна, так как у очень многих женщин он протекает бессимптомно.

Существует множество исследований, указывающих на высокий риск развития осложнений БВ. К ним относятся такие патологические состояния, как дисплазия шейки матки, эндометрит, сальпингоофорит (А.С. Анкирская и соавт., 1995; Е.Л. Серебренник и соавт., 2002; D.A. Eschenbach, 1993; Romero et al., 1989). К возможным акушерским осложнениям БВ также относятся преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды и угроза прерывания беременности (E. Baloglu et al., 2003; К.В. Воронин и соавт., 2012; J. Thulkar et al., 2012). Поэтому основной задачей врача акушера-гинеколога должно стать максимальное информирование пациенток о существующих рисках и способах лечения БВ и профилактике его рецидивов. Прежде всего стоит уделить много внимания предконцепционному воспитанию населения, чтобы женское население понимало важность обследования на БВ еще на этапе планирования беременности, тем самым уменьшая риск развития осложнений и нежелательных исходов беременности.

На сегодняшний день по-прежнему актуальным остается вопрос эффективной терапии и предотвращения рецидивов БВ. В 30% случаев рецидивы БВ развиваются через 3 мес после окончания терапии, в 70% случаев – через 6 мес после окончания терапии, что закономерно наводит на мысль о недостаточной эффективности традиционной терапии. Однако стоит понимать, что неудачи, связанные с лечением БВ, в первую очередь обусловлены полимикробными ассоциациями (наличие более чем 1 возбудителя), а также сформировавшейся резистентностью патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к общепринятым препаратам: *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae* – к метронидазолу, *M. genitalium*, *Leptotrichia spp.* – к метронидазолу и клиндамицину (C.S. Bradshaw et al., 2006; E. De Backer et al., 2010).

Известно, что масштабы распространения резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам продолжают стремительно расти, а скорость разработки новых антибактериальных средств, к сожалению, совершенно не выдерживает заданный микроорганизмами темп. Итак, какова же причина стойкой резистентности бактериальных возбудителей и их ассоциаций к существующим противомикробным средствам и склонности вызываемых ими заболеваний к частым рецидивам? Ответ на этот вопрос заключается в формировании так называемых биопленок. Большинство бактерий и грибов в организме человека при размножении образуют сообщества, защищенные от окружающей среды дополнительными оболочками – биопленками. Биопленка состоит из слоя слизи, в которую имплантированы многочисленные микроколонии индигенных микроорганизмов и широкий спектр разнообразных продуктов обмена макроорганизма и его микрофлоры, ферменты, иммуноглобулины, иммунные клетки и др. Немаловажным является тот факт, что микроорганизмы в биопленках выживают при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты в 4–8 раз выше, чем выдерживают отдельные бактерии вне биопленок, а концентрации антибиотиков – в 500–1000 раз превышающие минимальные подавляющие концентрации для чистых культур вне биопленок. Механизм формирования биопленок – это идеальный способ для микроорганизмов выжить в агрессивной среде и тем самым способствовать затяжному течению инфекционно-воспалительного процесса со склонностью к хронизации, увеличивать вероятность диссеминации возбудителей, а также приводить к неэффективности традиционной антимикробной терапии (рис. 1).

По оценке Национального института здоровья США около 90% всех человеческих инфекций протекают в форме биопленочной инфекции. По оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) биопленки имеют место в 65% случаев инфекций, требующих госпитализации. С учетом вышеизложенных фактов в бактериологических лабораториях различных стран уже начинают оценивать антимикробные препараты не только по эффективности их действия на изолированные культуры микроорганизмов, но и на группы возбудителей, находящиеся в составе биопленок.

Что же касается БВ, то биопленки имеют решающее значение в его патогенезе и частых рецидивах и обнаруживаются у 90–99% пациенток с этой патологией. Согласно данным исследования А. Swidsinski и соавт. (2005) биопленки при БВ содержат, как правило, 3 группы микроорганизмов: *G. vaginalis* (60–90% массы биопленки), *Atopobium vaginae* (1–40% массы биопленки) и иногда небольшое количество лактобацилл (1–5%). Согласно современным представлениям лечение БВ должно быть направлено не только на устранение *G. vaginalis*, а в первую очередь, на устранение такого ключевого возбудителя, как *Atopobium vaginae*. Его эрадикация рассматривается сегодня как эффективный способ профилактики рецидивов и осложнений, в том числе осложнений при беременности. Акушеры-гинекологи должны идти в ногу со временем, и если микробы научились создавать биопленки, значит, пришло время научиться эффективно бороться с этим.

Тему роли в этиопатогенезе БВ проблемных возбудителей, а также выбора наиболее эффективных средств антибактериальной терапии и коррекции дисбиотических нарушений продолжил гость из Швейцарии, доктор медицинских наук Валдас Празаускас, выступивший с докладом под названием «*Atopobium vaginae*: без должного внимания. Неизвестный и недолеченный».

– На сегодняшний день в профилактике и лечении БВ существует три основные проблемы:

- отсутствие так называемого «золотого стандарта» в лечении данной группы заболеваний;

- поиск наиболее оптимальной схемы лечения, направленной на предотвращение развития рецидивов;
- поиск такой схемы лечения, которая позволит избежать осложнений во время беременности.

Хотелось бы напомнить, что вагинальный микробиом находится в очень динамичном состоянии: численность и типы представленных в нем микроорганизмов постоянно меняются. Вагинальный микробиом составляет огромное количество микроорганизмов, но доминирующую позицию в нем у здоровых женщин занимают лактобациллы. Однако при БВ происходят кардинальные изменения в составе влагалищной микрофлоры, вследствие чего в ней начинают преобладать анаэробные микроорганизмы (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*). Немаловажно, что именно сдвиг бактериальной микрофлоры в сторону анаэробов рассматривается в качестве единственной характерной черты БВ.

Для диагностики БВ обычно используют четыре скрининговых диагностических теста (так называемые «Критерии Амсея»), диагностически значимым считается наличие трех положительных признаков):

- патологический характер вагинальных выделений;
- pH вагинального отделяемого выше 4,5;
- положительный аминный тест (наличие запаха);
- выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании.

Некоторые из микроорганизмов, играющих этиологическую роль при БВ, обуславливают появление лишь одного из критериев Амсея (*M. hominis*), другие – 3-х и более критериев, являясь при этом диагностически значимыми (*G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*). Тем не менее не существует заведомо «универсальных» бактерий, которые присутствуют во всех случаях БВ (рис. 2).

Atopobium vaginae – это относительно новый вид анаэробных бактерий семейства *Corinobacteriaceae*, выделенный и описанный шведскими учеными под руководством Rodriguez Jovita в 1999 г. *Atopobium vaginae* является высокоспецифичным маркером БВ и выделяется по различным данным у 96–99% женщин с БВ, в то время как *G. vaginalis* – только у 78% женщин. Согласно данным исследования Lamont и соавт. (2011) *Atopobium vaginae* не только является основным компонентом биопленок наряду с *G. vaginalis*, выделяемыми при БВ, но и способствует бессимптомному течению БВ, развитию рецидивов и осложнений БВ, в том числе и во время беременности.

Существует множество исследований, в которых подтверждается основная роль *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* в течении БВ, равно как и преобладание лактобацилл (*Lactobacillus spp.*) в вагинальной микрофлоре у здоровых женщин (Burton et al., 2004; Srinivasan et al., 2012; Wang et al., 2014). Как сообщают Swidsinski и соавт. (2005), а также Hardy и соавт. (2015), *Atopobium vaginae* практически всегда обнаруживается с *G. vaginalis* в составе биопленок при БВ и способствует развитию рецидивов. Наличие биопленок и вследствие этого повышенная антибиотикорезистентность являются одной из наиболее вероятных причин развития рецидивов БВ (Mendling, 2009; Swidsinski et al., 2010).

Кроме того, есть ряд исследований, подтверждающих теорию о том, что колонизация амниотического мешка *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* посредством прямого воздействия на иммунный ответ в 40–50% случаев приводит к преждевременным родам и другим осложнениям беременности (Goldberg et al., 2000; Menard et al., 2010; Witkin et al., 2015).

Исходя из этих данных, нашей основной задачей при лечении БВ является назначение этиотропной антибактериальной терапии. Как уже отмечалось, при БВ на смену здоровой микрофлоре, представленной лактобациллами, приходят патологические микроорганизмы (*Atopobium vaginae*,

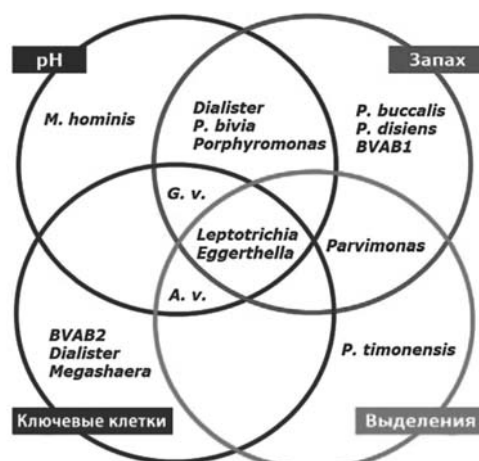


Рис. 2. Соответствие микроорганизмов диагностическим критериям Амсея

G. vaginalis), способствующие повреждению эпителия и формирующие биопленки, и наиболее очевидным решением данной клинической проблемы является назначение традиционной антимикробной терапии. При этом препаратами выбора могут стать как средства классической противомикробной терапии (метронидазол, клиндамицин), так и новые местные противомикробные препараты широкого спектра действия (например, деквалиния хлорид). Но лишь одна из выбранных тактик далеко не всегда оказывается достаточно эффективной, особенно когда речь идет о превентивной и восстановительной терапии. Даже если антибиотикотерапия прошла успешно, микрофлора все еще пребывает в состоянии дисбаланса, когда количество лактобацилл находится на недостаточном уровне для полноценной физиологической защиты влагалища, что указывает на необходимость проведения восстановительной терапии. В таком случае настоятельно рекомендуется назначение препаратов, состоящих только из культур лактобацилл или их комбинации с эстрогенами, для восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Какие же современные схемы антибактериальной терапии наиболее широко используются сегодня? Для проведения антимикробной терапии в нашем арсенале присутствуют как средства широкого спектра действия (клиндамицин), эффективные при БВ, микст-инфекциях и вагинальных кандидозах, так и антибактериальные, противопаразитарные и противогрибковые препараты узконаправленного действия (метронидазол, нистатин, циклопирокс, азолы и др.), применяемые только в случае подтверждения конкретного вида инфекции. Но особыми преимуществами в лечении БВ обладает местная терапия препаратами деквалиния хлорида (Флуомизин), который за счет своего широкого спектра активности против множества грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и простейших проявляет наибольшую эффективность при всех вышеописанных видах инфекционных вагинитов. Высококачественный препарат деквалиния хлорида Флуомизин выпускается в Швейцарии и широко применяется в развитых странах мира. Эффективность препарата Флуомизин основана на двух механизмах воздействия на патогенные микроорганизмы: непосредственное воздействие на клеточные мембраны, сопровождающееся усилением их проницаемости, и уменьшение ферментативной активности микроорганизмов путем денатурации белков с прекращением синтеза аминокислот. Таким образом, применение деквалиния хлорида (Флуомизин) позволяет полностью элиминировать возбудителя. При этом

деквалиния хлорид (Флуомизин) достигает высоких локальных концентраций во влагалище и практически не абсорбируется в системный кровоток, поэтому он может назначаться женщинам в период беременности и кормления грудью. Кроме того, многостороннее воздействие деквалиния хлорида (Флуомизин) на патогенные микроорганизмы позволяет минимизировать риск развития резистентности (Hugo & Frier, 1969; D'Auria et al., 1989).

В исследовании по оценке минимальной ингибирующей концентрации противомикробных средств трех групп (метронидазол, клиндамицин, деквалиния хлорид) в отношении *Atopobium vaginae in vitro*, проведенном Lopes dos Santos Santiago и соавт. в 2012 г., было отмечено, что изучаемые в исследовании изоляты *Atopobium vaginae* показали устойчивость к терапии метронидазолом. На основании результатов данного исследования авторы пришли к выводу, что *Atopobium vaginae* высокочувствителен к деквалиния хлориду (Флуомизин). Поэтому деквалиния хлорид (Флуомизин) по праву может считаться одним из наиболее эффективных средств в лечении БВ.

Учитывая, что вышеприведенные данные получены в ходе исследований *in vitro*, для полной оценки эффективности препарата Флуомизин следует также рассмотреть данные клинических исследований *in vivo*. В исследовании Weissenbacher и соавт., проведенном в 2012 г., было доказано, что эффективность комплексной терапии бактериального вагиноза с применением препарата деквалиния хлорида (Флуомизин) не уступает, а по ряду параметров даже превосходит таковую у терапии с применением клиндамицина в форме крема.

Определив наиболее оптимальную схему антимикробной терапии, всегда следует помнить о насущной необходимости в назначении последующей восстановительной терапии, направленной на коррекцию дисбиоза влагалища. По данным исследования *in vitro*, проведенного канадскими учеными в 2011 г. под руководством профессора McMillan, культуры лактобацилл, преобладающие в вагинальной микрофлоре здоровых пациенток, способны разрушать биопленки, образованные *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* с последующей элиминацией возбудителей, что в очередной раз доказывает необходимость нормализации вагинальной микрофлоры. Таким образом, проведение восстановительной терапии играет важную роль в лечении бактериальных инфекций влагалища, в частности БВ. В этом случае мы рекомендуем применение препарата Гинофлор в форме вагинальных

таблеток, который включает два основных компонента, определяющих эффективность восстановительной терапии (жизнеспособные бактерии *L. acidophilus*, эстриол в низкой дозе – 0,03 мг). При введении таблеток Гинофлор во влагалище эстриол стимулирует пролиферацию эпителия слизистой оболочки с накоплением гликогена, который метаболизируется лактобациллами в лактат, что, в свою очередь, способствует нормализации уровня pH. В дальнейшем присутствующие в составе препарата лактобациллы прикрепляются к эпителию, блокируя какой-либо путь адгезии для патогенных микроорганизмов (конкурентное исключение), и продуцируют перекись водорода, обеспечивающую элиминацию патогенной микрофлоры.

В 2005 году группа ученых под руководством Ozkinay в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *in vivo* продемонстрировали, что применение препарата Гинофлор снижает частоту рецидивов вагинитов любой этиологии, в очередной раз доказав важность восстановительной терапии. Следует понимать, что лактобациллы не способны повышать эффективность первоначальной терапии БВ, однако повторные курсы лечения с применением препаратов, содержащих культуры лактобацилл, таких как Гинофлор, способствуют снижению риска развития рецидивов (Larsson et al., 2008).

Таким образом, при лечении БВ следует помнить, что вагинальный микробиом человека находится в очень динамичном состоянии, и в норме вагинальная микрофлора представлена преимущественно культурами лактобацилл. Наиболее распространенным и проблемным возбудителем БВ в настоящее время считается *Atopobium vaginae* – относительно новый вид анаэробных бактерий, участвующий в образовании биопленок, способствующий развитию рецидивов и являющийся частой причиной осложнений беременности. Одной из самых эффективных схем антибактериальной терапии заболеваний, сопровождающихся преобладанием во влагалищной микрофлоре *Atopobium vaginae* (в первую очередь БВ), является применение препарата Флуомизин (деквалиния хлорид), проявляющего доказанную активность в отношении данного возбудителя даже в составе биопленок. Определяя наиболее оптимальную схему восстанавливающей терапии, стоит остановить свой выбор на препарате Гинофлор, применение которого позволяет значительно снизить риск развития рецидивов БВ.

Подготовил Антон Вовчек



Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- європейський стандарт лікування бактеріального вагінозу
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності*



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. *Інструкція до лікарського засобу Флуомізин.

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Оптимизация лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза неспецифической этиологии

В.А. Товстановская, А.Б. Прилуцкая, А.И. Прилуцкий

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

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза неспецифической этиологии нестероидным противовоспалительным препаратом Диклоберл, который способствовал ограничению экссудативных проявлений воспалительного процесса у больных, инактивации медиаторов воспаления, восстановлению местного иммунитета, что обусловило статистически значимое уменьшение тазовой боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Полученные результаты позволяют рекомендовать Диклоберл для широкого применения в гинекологических стационарах.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, лечение, местный иммунитет, нестероидные противовоспалительные препараты, Диклоберл.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в гинекологии продолжают занимать одно из первых мест в структуре гинекологических заболеваний. Данная патология имеет большую медико-социальную значимость, связанную с серьезностью последствий, к которым она приводит, а также со сложностью лечения [1, 2].

В настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к росту частоты хронических вялотекущих форм ВЗОМТ со стертой симптоматикой, которые характеризуются длительным, рецидивирующим течением, обуславливая нарушение репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста и могут приводить к нарушению трудоспособности [3, 4].

Одним из ключевых звеньев патогенеза хронических урогенитальных инфекций являются вторичные иммунодефицитные состояния [11].

Наличие стойкого болевого синдрома разной степени интенсивности и характера при хроническом воспалительном процессе связано с фибротизацией, склерозированием тканей, вовлечением в процесс нервных ганглиев и развитием тазовых ганглионевритов [3, 5, 6].

Целью лечения хронических вялотекущих форм ВЗОМТ является достижение противовоспалительного и обезболивающего эффекта, восстановление нарушенной функции половых органов, особенно репродуктивной функции, и вторично возникающих расстройств нервной, эндокринной и других систем организма.

Болеутоляющая терапия данного патологического процесса занимает видное место, так как длительное существование болевого синдрома оказывает отрицательное действие не только на нервную и сердечно-сосудистую системы, но также на деятельность многих других систем и органов [3].

Таким образом, терапия хронических вялотекущих форм ВЗОМТ будет эффективной только при включении в схему лечения нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающих анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Цель исследования: изучить эффективность лечения хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза неспецифической этиологии нестероидным противовоспалительным препаратом Диклоберл.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 43 пациентки с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза неспецифической этиологии. Возраст больных колебался от 21 до 39 лет. Женщины были сопоставимы по возрасту, массе тела, данным соматического и гинекологического анамнеза.

У 16 (37,2%) больных диагностирован хронический сальпингит, а у 27 (62,3%) – сальпингоофорит.

Проведенный анализ гинекологической патологии свидетельствовал о наличии нарушения репродуктивной функции у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза неспецифической этиологии. Так, у 17 (39,5%) больных наблюдалось первичное бесплодие, а у 26 (60,5%) – вторичное бесплодие.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование с использованием клиничко-лабораторных, ультразвуковых (УЗИ), кольпоскопических, онкоцитологических, им-

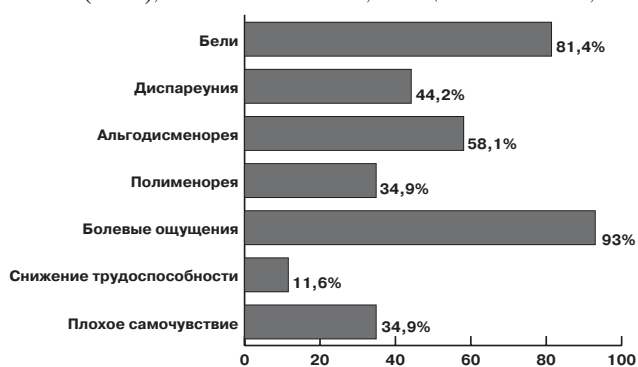


Рис. 1. Клинические признаки развития хронической формы ВЗОМТ у обследуемых больных

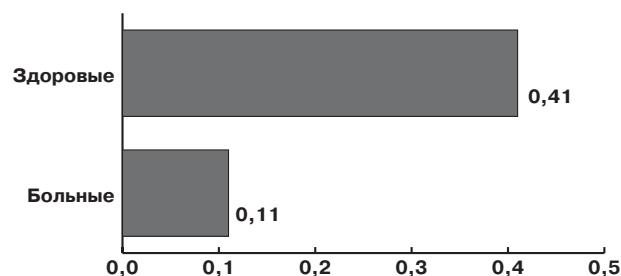


Рис. 2. Показатели sig A в цервикальной слизи больных с хронической формой ВЗОМТ до лечения (г/л)

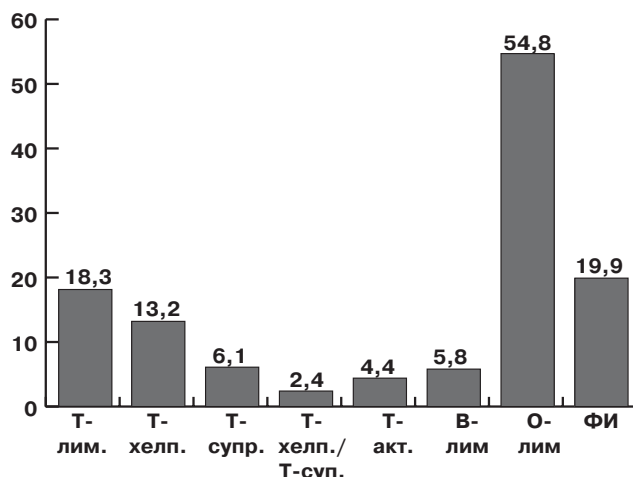


Рис. 3. Показатели иммунокомпетентных клеток и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов в биоптатах из придатков матки обследуемых женщин до лечения (%)

мунологических, микробиологических, лапароскопических, молекулярно-биологических методов исследований и метода поляризационной микроскопии [13, 14].

Для оценки местного иммунитета изучали количество иммунокомпетентных клеток и фагоцитарную активность в биоптатах взятых из придатков матки при диагностической динамической лапароскопии [11], фиксированных иммуноглобулинов в мазках-отпечатках с помощью прямого иммунофлюоресцентного метода [12]. Показатели местного иммунитета изучали до и после лечения.

Оценку боли – субъективного ощущения – проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), которая представляет собой линию длиной 10 см, при этом отметке 0 соответствует отсутствие боли, а 10 – крайняя степень боли [7, 8].

Обследуемым пациенткам с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза вместе с общепринятыми мероприятиями был проведен курс терапии с применением нестероидного противовоспалительного препарата Диклоберл. Диклоберл применяли внутримышечно по 1 мл (75 мг) два раза в сутки на протяжении 3 дней, после чего переходили на ректальное применение свечей по 100 мг один раз в сутки на протяжении 10 дней.

Диклоберл – нестероидное противовоспалительное средство, производное фенилуксусной кислоты. Активным веществом препарата является диклофенак натрия. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное действие за счет ингибирования синтеза простагландинов. Оказывает жаропонижающее, обезболивающее и противоотечное (отек тканей при воспалении) действие. Уменьшает адгезивные свойства тромбоцитов при действии коллагена и АДФ. При хронических формах ВЗОМТ ограничивает экссудативные проявления воспалительного процесса за счет угнетения ЦОГ1 и ЦОГ2, нарушая тем самым метаболизм арахидоновой кислоты и инактивируя медиаторы воспаления: простагландины, гистамины, брадикинины, лимфокины, факторы комплемента. Диклоберл дает выраженный анальгетический эффект и антиагрегантное действие в отношении тромбоцитов, ингибирует трансформацию лимфоцитов, оказывает десенсибилизирующее и антипирическое действие [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических проявлений патологического процесса у обследуемых больных с хронической формой ВЗОМТ показал наличие плохого самочувствия, сниженной трудоспо-

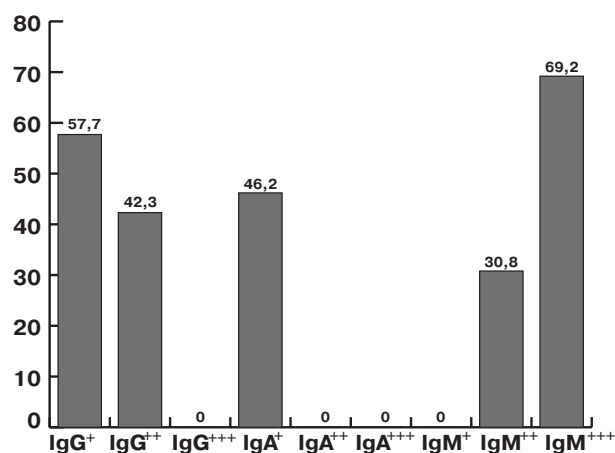


Рис. 4. Уровень свечения фиксированных иммуноглобулинов в биоптатах из придатков матки обследуемых женщин до лечения (%)

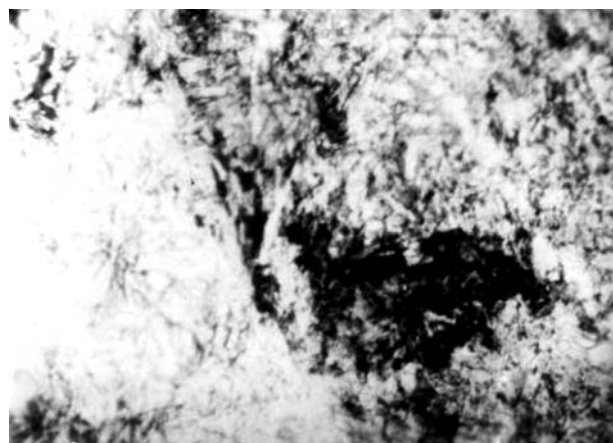


Рис. 5. Кристаллооптическая картина мазков-отпечатков с придатков у обследуемых больных до лечения

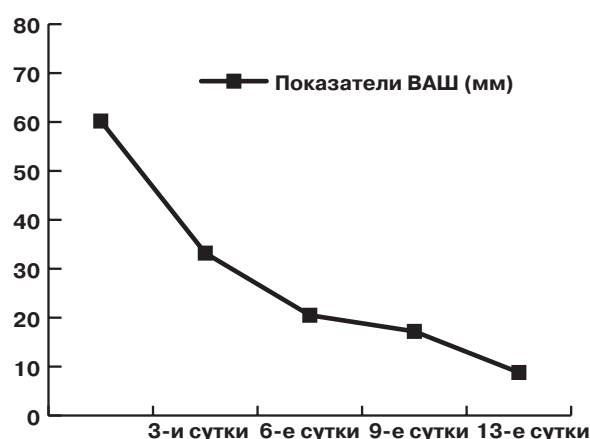


Рис. 6. Динамика изменения интенсивности болевых ощущений согласно ВАШ (мм) у больных с хронической формой ВЗОМТ

собности, болевых ощущений, полименореи, олигоменореи, альгодисменореи, диспареунии, обильных серозных выделений из половых путей. Боль у пациенток обычно носила тупой или ноющий характер и усиливалась при охлаждении, интеркуррентных заболеваниях, перед или во время менструации, локализовалась внизу живота, паховых областях, в обла-

сти крестца, во влагалище. Частота клинических проявлений у обследуемых женщин представлена на рис. 1.

При исследовании показателей местного иммунитета у больных с хроническими ВЗОМТ отмечено достоверное снижение уровня sIg A в слизи канала шейки матки в сравнении со здоровыми женщинами ($p < 0,05$) (рис. 2), что являлось ключевым моментом в нарушении защитных механизмов слизистых оболочек от условно-патогенных возбудителей.

В биоптатах из придатков матки обследуемых больных до лечения выявили преобладание субпопуляций Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, в том числе их активной субпопуляции (рис. 3). Количество В-клеток было незначительным. Этот факт свидетельствует о том, что на фоне ВЗОМТ у больных течение репаративных процессов было замедленным, о чем свидетельствует преобладание в мазках-отпечатках плазмочитов – продуцентов иммуноглобулинов классов М и G, которые составляют «вторую линию» против антигенной защиты (рис. 4).

Таким образом, анализируя полученные результаты местного иммунитета, у пациенток с хроническим течением ВЗОМТ до лечения наблюдалась вторичная иммунная недостаточность.

Поэтому при изучении в твердой фазе структуры экссудата (мазков-отпечатков) из придатков матки обследуемых больных до лечения обнаружили отсутствие упорядоченности, фрактальности, оптической активности – изотропная фаза, которая свидетельствовала о прогрессировании патологического процесса (рис. 5).

На матовом кристаллизационном поле наблюдали короткие, дендритные, расплывчатые, деформированные кристаллы овальной, продолговатой, оскольчатой формы, которые имели вид паутины и собирались в один конгломерат – «облакоподобный рисунок», что соответствовало дегенеративно-воспалительному типу цитограмм.

У пациенток с хронической формой ВЗОМТ до лечения показатель болевых ощущений по системе ВАШ составил $60,2 \pm 23,1$ мм (рис. 6).

Клинический мониторинг показал, что уже на протяжении первых трех дней лечения у 20 (46,5%) женщин уменьшились клинические проявления воспалительного процесса в органах малого таза: 18 (41,9%) больных отметили уменьшение болевого синдрома, 10 (23,3%) – улучшение общего самочувствия; 12 (27,9%) – уменьшение количества выделений из влагалища.

После проведенного курса лечения значение ВАШ у пациенток с хронической формой ВЗОМТ уменьшилось до $8,8 \pm 11,2$ мм. Таким образом, абсолютное снижение счета по

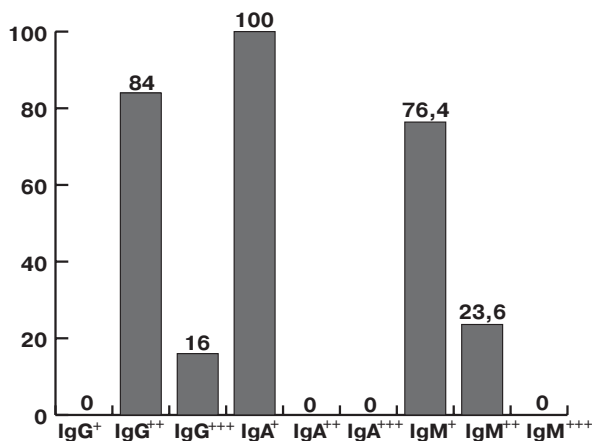


Рис. 9. Уровень свечения фиксированных иммуноглобулинов в биоптатах из придатков матки обследуемых женщин после проведенного лечения (%)

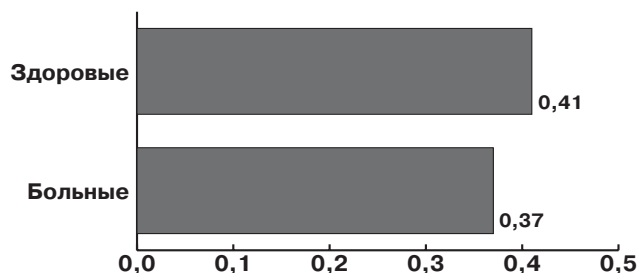


Рис. 7. Показатели sIg A в цервикальной слизи больных с хронической формой ВЗОМТ после лечения (г/л)

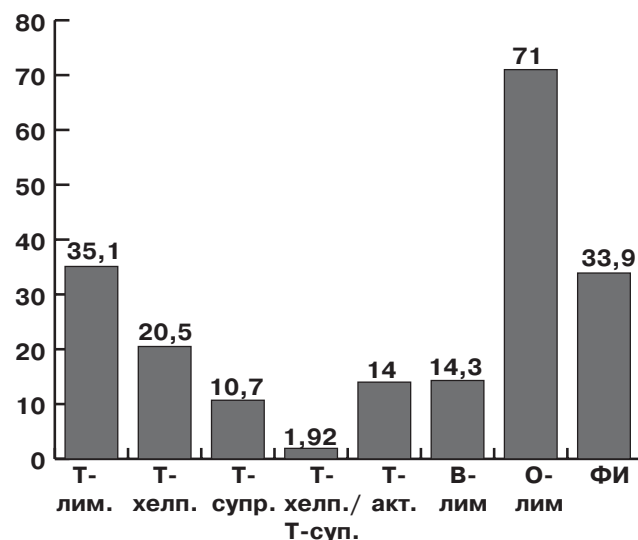


Рис. 8. Показатели иммунокомпетентных клеток и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов в биоптатах из придатков матки обследуемых женщин после проведенного лечения (%)

шкале ВАШ составило $52,4 \pm 24,1$ мм (рис. 6), что свидетельствует о выраженном анальгетическом эффекте Диклоберла.

В случае применения Диклоберла у пациенток с хронической формой ВЗОМТ отмечались также выраженные изменения в местном иммунитете (рис. 7). После лечения наблюдалось восстановление уровня sIg A ($p < 0,05$) до величины здоровых женщин ($p > 0,05$), что явилось ключевым моментом в усилении защитных механизмов слизистой оболочки от условно-патогенной флоры.

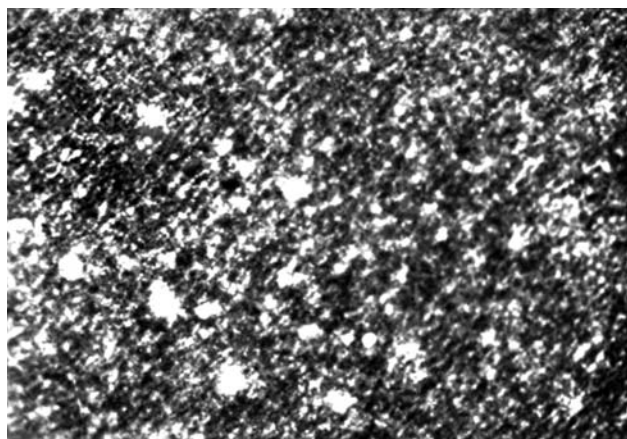


Рис. 10. Кристаллооптическая картина мазков-отпечатков с придатков у обследуемых больных после лечения

В биоптатах из придатков матки обследуемых больных после лечения также отмечалось достоверное изменение практически всех показателей местного иммунитета ($p < 0,05$) (рис. 8, 9), что повлияло на увеличение в патологическом очаге содержания фиксированных иммуноглобулинов А и G – «первой линии защиты» тканей и интенсивности свечения IgG ($p < 0,05$), который свидетельствует про усиление местного специфического иммунитета в тканях придатков матки, про стимуляцию репаративных процессов в патологическом очаге [10].

Поэтому при изучении в твердой фазе структуры эксудата (мазков-отпечатков) из придатков матки обследуемых больных после лечения наблюдали увеличенные фрактальные анизотропные кластеры с максимальной оптической активностью (рис. 10), что свидетельствовало об исчезновении патологического процесса в придатках матки.

Оптимізація лікування хронічних запальних захворювань органів малого таза неспецифічної етіології

В.О. Товстановська, А.Б. Прилуцька, О.І. Прилуцький

Результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність лікування хронічних запальних захворювань органів малого таза неспецифічної етіології нестероїдним протизапальним препаратом Диклоберл, який сприяв обмеженню ексудативних проявів запального процесу у хворих, інактивації медіаторів запалення, відновленню місцевого імунітету, що зумовило статистично значуще зниження тазового болю за ВАШ. Отримані результати дозволяють рекомендувати Диклоберл для широкого застосування в гінекологічних стаціонарах.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання органів малого таза, лікування, місцевий імунітет, нестероїдні протизапальні препарати, Диклоберл.

Клинико-лабораторное обследование после завершения курса лечения показало положительный эффект у 43 (95,3%) пациенток, улучшение – у 2 (4,7%) больных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза неспецифической этиологии нестероидным противовоспалительным препаратом Диклоберл, который способствовал ограничению экссудативных проявлений воспалительного процесса у больных, инактивации медиаторов воспаления, восстановлению местного иммунитета, что обусловило статистически значимое уменьшение тазовой боли по шкале ВАШ. Полученные результаты позволяют рекомендовать Диклоберл для широкого применения в гинекологических стационарах.

Optimization of the treatment of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs of nonspecific etiology

V.A. Tovstanovskaya, A.B. Prilutskaya, A.I. Prilutsky

Results of the study indicate a high effectiveness of the treatment of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs of nonspecific etiology of non-steroidal anti-inflammatory drug dikloberl which helped limit the exudative manifestations of inflammation in patients inactivation of mediators of inflammation, restoration of local immunity that caused a statistically significant reduction in pelvic pain by VAS. The results allow us to recommend dikloberl for wide use in gynecological hospitals.

Key words: chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, treatment, local immunity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dikloberl.

Сведения об авторах

Товстановская Валентина Александровна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 235-31-16

Прилуцкая Алла Брониславовна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 235-31-16

Прилуцкий Александр Иванович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 235-31-16

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения воспалительных заболеваний жениталий // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 2006. – № 4. – С. 103–104.
2. Бойчук А.В. Стан системи імунного захисту у хворих із загостренням хронічного аднекситу на тлі різних видів місцевого лікування // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль: 2006. – № 2. – С. 75–77.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О., Шешукова Н.А. Воспалительные заболевания внутренних половых органов. – М., 2007. – 79 с.
4. Чайка В.К. Инфектология в акушерстве и гинекологии. – Донецк. – 1999. – С. 207.
5. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. – М., 2003. – 330 с.
6. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community acquired pneumonia. Clin Ther. 1998; 20: 820–837.
7. Chronic pelvic pain. ACOG Practice Bulletin Number 51. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 103. – P. 589–605.
8. Hovard F.M. Chronic pelvic pain. Clinical gynecologic series: an experts view / F.M. Hovard // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 101. – P. 594–611.
9. Исачкова Л.М., Плехова Н.Г. Новые данные к современной концепции антиинфекционной резистентности // Журн. микробиология, эпидемиология и иммунология. – 1997. – № 5. – С. 67–70.
10. Пешко А.В. Взаимосвязь нарушений иммунитета и репаративных процессов у больных неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника и их коррекция Т-активином. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1990. – 20 с.
11. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – О.: Астро Принт, 1999. – 603 с.
12. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков. – К.: Здоров'я, 1995. – 212 с.
13. Курык М.В. Мицеллярность и фрактальные кластеры биологических структур // Изв. АН СССР. – 1991. – Т. 55, № 9. – С. 1798–1803.
14. Жидкие кристаллы в морской медицине / А.К. Асмолов, И.М. Головатая, М.В. Курык, А.А. Лобенко, В.Г. Тищенко, А.Л. Цыкало, Е.С. Чужина / Под ред. А.А. Лобенко. – К.: Наук. думка, 1992. – 96 с.

Статья поступила в редакцию 16.10.2015

Оптимальний вибір іонних і неіонних препаратів заліза при лікуванні залізодефіцитної анемії у вагітних (погляд на проблему)

С.В. Видиборець

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

У статті висвітлені актуальні проблеми лікування залізодефіцитної анемії (ЗДА). Наведені основні механізми і етапи розвитку захворювання. На підставі даних літератури виконано порівняльний аналіз ефективності та безпеки феротерапії препаратами іонного і неіонного заліза, до яких належать препарати гідроксид-полімальтозного комплексу тривалентного заліза. Визначено основні особливості лікування ЗДА.

Ключеві слова: залізодефіцитна анемія, вагітні, іонні та неіонні препарати заліза, лікування.

Залізодефіцитні стани (ЗС) – латентний дефіцит заліза (ЛДЗ) та залізодефіцитна анемія (ЗДА) – є медичною і соціально-економічною проблемою, оскільки від них потерпають діти, підлітки, жінки репродуктивного віку, вагітні і породіллі, різні категорії хворих в акушерсько-гінекологічній, педіатричній і терапевтичній клініці [3–5, 7, 8, 10–14]. ЗДА та ЛДЗ є досить поширеними в усьому світі і справляють негативний вплив на здоров'я людства [2]. За даними МОЗ України (2015) серед дорослого населення поширеність ЗДА у нашій державі складала 999,41 випадків на 100 тис. населення, а захворюваність – 177,14 на 100 тис. населення [9]. Особливо висока поширеність ЗДА (випадків на 100 тис. населення) у Вінницькій – 3090,13, Хмельницькій – 2694,55, Херсонській – 1999,37 Чернівецькій – 1758,14, Полтавській – 1630, 49, Черкаській – 1397,02, Дніпропетровській – 1353,47 областях. Слід відмітити, що має недостатнє врахування ситуації щодо захворюваності та поширеності ЗДА у нашій державі. ЗДА є захворюванням системи крові (шифр за МКХ – D50), але оскільки його лікуванням опікуються, окрім гематологів, терапевти, сімейні лікарі, гінекологи та лікарі інших спеціальностей. Це призвело до того, що наразі немає єдиного реєстру хворих на ЗДА, що не дозволяє мати реальну картину щодо захворюваності та поширеності ЗДА у нашій державі. В Україні у структурі всіх анемії ЗДА становить понад 88% [1, 2, 9].

За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки, як дефіцит заліза, так і перенавантаження ним зумовлюють виникнення дисфункції клітин, а у подальшому – і організму в цілому. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і яким чином контролює зазначений процес у останні роки швидко розширилися [3–5]. Виявлення ключових молекул, включаючи і регулюючий залізо пептид гепсидин (ГН), розширення знань, яким чином вони регулюються та взаємодіють, призвели до створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Як свідчить аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки як первинного регулятора абсорбції заліза, а ГН відводять провідну роль у регулюванні його обміну. Нако-

пичений за останні роки матеріал про роль ГН в забезпеченні гомеостазу заліза потребує систематизації, аналітичного осмислення та узагальнення – з одного боку, з іншого – ми звернули увагу, що не дивлячись на факт, що ще минуле століття ознаменувалось не тільки розробленням нових, високоефективних препаратів заліза, зокрема, на основі гідроксид-полімальтозного комплексу неіонного тривалентного заліза, у науковій літературі відсутні роботи, в яких узагальнені сучасні погляди на механізми формування ЗДА і ЛДЗ та викладено сучасне бачення їх терапії, що і спонукало нас до даної роботи.

Мета дослідження: аналітичний огляд останніх даних літератури стосовно сучасних уявлень щодо патогенезу формування сидеропенічного і анемічного синдромів при ЗДА, насамперед, у вагітних, систематизувати та узагальнити дані щодо лікування ЗДА пероральними засобами заліза в клінічній практиці та розробити патогенетично обгрунтовані рекомендації щодо їхнього призначення.

Основна частина

Сучасні уявлення про метаболізм заліза. Залізо – есенціальний елемент, токсичний у разі надмірного накопичення. Складні механізми його регулювання еволюціонували для підтримання гомеостазу у клітинах і тканинах різних організмів. Звісно, залізо є необхідним елементом для забезпечення життєдіяльності всіх живих організмів, оскільки воно входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень, ферментів, що каталізують реакції утворення енергії та регулюють перебіг метаболічних процесів. У той самий час, надлишок вільного заліза призводить до локального пошкодження тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів та активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо живителя для посилення процесів свого розмноження. Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку. Основна кількість заліза, необхідного організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції зі старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізов'язувальні елементи (IRE) та залізов'язувальний протеїн (IRP).

У процесі регулювання гомеостазу заліза бере участь низка білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкій кишці та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються

Клітинні механізми і медіатори, що активуються під час анемії

Клітинний механізм і медіатори	Потенційна захисна фізіологічна роль	Потенційно уражуючий фізіологічний ефект
Фактор індукції гіпоксії	↑гліколізу ↑VEGF, ↑EPO цитопротекція	апоптоз опосередкований натрійуретичним пептидом В-типу цитотоксичність
Еритропоетин (EPO)	↑еритропоезу цитопротекція проліферація клітин	протромботичний
Фактор росту ендотелію судин (VEGF)	↑ангіогенезу цитопротекція	↑проникності судин гематоенцефалічного бар'єра
Індукована нітроксидсинтаза (iNOS)	передішемичний стан [стан, що передуює ішемії]	↑запалення
Рецептор хемокінів (CXCR)	відновлення ендотеліальних стовбурових клітин	↑ запалення
Ендотеліальна нітроксидсинтаза (eNOS)	вазодилатація	реперфузійне ураження
Нейронна нітроксидсинтаза (nNOS)	вазодилатація стабілізація HIF	ексайтотоксичність реактивні види кисню (ROS)
S-нітрозотіол (SNO)	вазодилатація ↑хвилинової вентиляції	дегенерація нейронів

відповідно до потреби у ньому організму. При зменшенні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, еритроцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується.

Сучасні уявлення про патофізіологічні процеси в умовах анемії і гіпоксії. Анемія є типовим патологічним процесом, за виникнення якого розвивається інший типовий патологічний процес – гіпоксія [6]. Доведено, що гіпоксія супроводжується цілим каскадом змін в організмі, що у кінцевому рахунку призводить до оксидативного стресу (ОС). ОС проявляється утворенням активних форм кисню (найнебезпечнішим є синглетний кисень) у пероксид-аніон-радикал, пероксид водню, гідроксильні радикали тощо. Активні форми кисню беруть участь у запуску як рецепторного, так і нерцепторного механізмів апоптозу, автофагії, перекисного окиснення ліпідів і опосередковано впливають на чисельні сигнальні шляхи молекулярно-біологічних реакцій [1, 6, 15].

Анемія збільшує періоперативну смертність та ризики, пов'язані з трансфузіями алогенних компонентів крові. Залишається спірним питання, чи підходить гемоглобінний поріг для трансфузій 7 г/дл для пацієнтів з нестабільними захворюваннями серцево-судинної патології або породілей.

Важливість NO як медіатора вазодилатації підкреслює той факт, що гіперемічна відповідь як на гіпоксію, так і на гостру гемодилуцію, притупляється системними інгібіторами NOS. nNOS-позитивні «нітроксидергічні» периваскулярні нейрони були виявлені на кровеносних судинах і можуть ініціювати NO-опосередковану дилатацію судин головного мозку *in vitro* та *in vivo*. NO вивільняється з периваскулярних клітин шляхом активації пресинаптичних β₂-адренергічних рецепторів. Визначення фізіологічної ролі nNOS-опосередкованої вазодилатації допомогло визначити його потенційну захисну роль в оптимізації транспорту кисню.

Дані щодо залучення фізіологічних та клітинних механізмів, що індукуються при розвитку анемії, наведені в табл. 1.

Ще в 1894 році англійський хімік Фентон продемонстрував, що сульфат заліза і перекис водню спричинюють окиснення тартронової кислоти і призводять до фіолетового забарвлення при додаванні їдких лугів. Це положення лягло в основу відкриття реакції Фентона, яка призводить до утворення гідроксильних радикалів (-OH), досить активних видів хімічних сполук в біологічних системах:

$Fe(II) + H_2O_2 \rightarrow Fe(III) + -OH + -OH$. Як свідчить дана формула, функціонування заліза в окисно-відновних реакціях зв'язують із утворенням активних форм кисню (АФК).

Для розуміння ступеня залучення наведеної вище хімічної реакції в біологічну систему організму суттєвою є концепція каталітичного або вільного заліза, яка включає крім можливості заліза до дифузії (або транспорту в організмі), також достатню окисно-відновну активність. У біологічних умовах при нейтральних рН відновний потенціал Fe(II) складає 772 мВ, що є близьким для пару суміші вода-кисень. Однак в нейтральному середовищі Fe(II) може розчинитися в воді лише в дуже низьких концентраціях (порядку 10–17 моль/л). Разом із тим Fe(II), перебуваючи в хелатній формі з цитратом або фосфатами, такими, як АДФ, ФТФ і ГТФ, може залишатися при нейтральних значеннях рН і у вигляді «каталітичного заліза» [2]. У зазначених вище хелатах, частина лігандів заліза проявляє свою каталітичну здатність. Це відноситься до редокс-потенціалу будь-якого хелату заліза, оскільки в діапазоні окисно-відновних потенціалів від +460 мВ до -160 мВ Fe(II) може бути відновлене до Fe(I) радикалом O₂, а вже потім двоцвалентне залізо бере безпосередню участь у реакції Фентона. Разом із тим відомо, що утворення вільних радикалів при радіолізі води у випадку дії іонізуючого випромінювання, а також те, що іони заліза здатні суттєво збільшити число супероксидних іонів [2, 6, 15]. Слід пам'ятати, що каталітичне залізо може сприяти збільшенню утворення АФК, ушкодженню біологічних молекул, зокрема, ДНК, із відповідними віддаленими наслідками. Очевидно цим можна пояснити і індуквальну роль солей двоцвалентного заліза у виникненні пухлин травного тракту, зокрема, товстої кишки. Останнім часом опубліковано огляд стосовно несприятливого поєднання солей двоцвалентного заліза і аскорбінової кислоти та її біохімічних ефектів [1].

Зрозуміло, що для виявлення локалізації каталітичного заліза в клітинах тканин може бути використана лише обмежена кількість даних через складність застосування відповідних методик його виявлення. Є припущення, що

існують невеликі клітинні лабільні пули заліза, які здатні розчинятися шляхом утворення хелатів із біологічними молекулами малої молекулярної маси. Даний пул заліза, як мінімум, розглядають як частково відповідальний за утворення АФК, що має патологічні наслідки.

На відміну від цього, більше відомо про вільний пул заліза. У свій час широко дискутувалося питання щодо клінічного значення «нетрансферинного» заліза плазми, іншими словами – каталітичного заліза. Тф плазми виступає як надійна буферна і транспортна система заліза, яка забезпечує зменшення агресивної дії підвищених кількостей заліза. При гострих отруєннях залізом було підтверджено його каталітичну концентрацію від 128 до 800 мкмоль/л, що в декілька разів перевищувало загальну залізов'язувальну здатність Тф. У пацієнтів із вкрай високим рівнем заліза у сироватці (понад 2000 мкмоль/л) при тяжких формах гемохроматозу і при сидерозі Банту спостерігали випадки гострих нападів абдомінального болю і шоку.

Іншою точкою зору, пов'язаною із окисним ушкодженням, була концепція сайт-специфічного механізму відповідно до якої Fe (III), що зв'язане із біологічними молекулами, такими, як ДНК і білки, може піддаватися періодичному (циклічному) відновленню і окисненню. Зазначена точка зору відрізняється від попередньої концепції каталітичного заліза тим, що згідно з нею залізо не підлягає дифундуванню з місць локалізації і таким чином можна пояснити накопичення ушкоджень у специфічних сайтах, спричинених вільними радикалами і, можливо, багато ударних ефектів в певних сайтах молекул ДНК.

Вивчення введення додаткових іонів заліза із питною водою і радіаційного опромінення дозволило виявити у щурів гіперчутливу в генетичному аспекті область. При цьому порушення стабільності геному у вигляді анеуплоїдії супроводжувалося скороченням тривалості життя експериментальних тварин більше ніж на 30%.

Вивчення локалізації окисливних ушкоджень ДНК у порівнянні з інформацією про геном і фундаментальними уявленнями про структуру клітини стає все актуальнішим. Мають місце публікації про окисні пошкодження ДНК *in vitro* із використанням виділеної ДНК або клітин, що культивуються. На підставі цих даних було висунуто припущення, що певні послідовності полінуклеотидів, включаючи теломери, є більш уразливі до окисного пошкодження, ніж у середньому по ДНК. Але сьогодні є лише обмежена кількість даних, що свідчать про те, що тільки частина геному чутлива до окиснювального пошкодження *in vivo*.

Були проведені дослідження, які продемонстрували, що геномна ДНК, зв'язана із гістоновими білками, інтегрується в структуру хроматину, але тільки частина його структури відкрита для транскрипції. Інформація із геному не є безперервною, а складається із чисельних фрагментів, які утворюють хромосоми.

Отже, ЗДА супроводжується формуванням вторинних окисливних порушень на фоні дефіциту заліза, ступінь вираженості яких залежить від соматичного стану пацієнта, вираженості патофізіологічних змін в організмі, що вимагає від лікаря ретельного підходу до вибору препарату для фармакотерапії.

Клінічний поліморфізм ЗДА

Клінічні прояви ЗДА складаються із загальних симптомів анемії, які зумовлені гемічною гіпоксією, ознак тканинного дефіциту заліза (сидеропенічного синдрому) та метаболічних порушень (синдром ендогенної метаболічної інтоксикації). Дані власного спостереження що-

до поширеності тих чи інших симптомів у хворих на ЗДА наведено в табл. 2.

Як видно з даних, що наведені в табл. 2, провідними скаргами та клінічними ознаками у хворих з легким перебігом ЗДА є втомлюваність, зниження пам'яті, м'язова слабкість, біль у ділянці серця, головокружіння та запаморочення, блідість шкіри, артеріальна гіпотонія. У всіх обстежених нами пацієнтів, які мали перебіг ЗДА середнього ступеня тяжкості, відзначали задишку при фізичних навантаженнях, тахікардію, блідість шкіри, мали місце інші симптоми анемічної гіпоксії. У порівнянні з хворими, що мали легкий перебіг ЗДА, у зазначених пацієнтів були більш вираженими ознаки сидеропенії та метаболічної інтоксикації. У хворих з тяжким перебігом ЗДА крім скарг і ознак, які зумовлені анемічною гіпоксією, спостерігали широкий спектр симптомів сидеропенічного синдрому на фоні виражених проявів метаболічної інтоксикації. Вважаємо за доцільне окремо виділяти форму ЗДА з надтяжким перебігом, для якої властивими є виражені клінічні прояви анемічної гіпоксії, сидеропенії та симптоми метаболічної інтоксикації, які поєднуються зі значними розладами обміну речовин у організмі.

Загальні симптоми анемії – запаморочення, слабкість, головний біль (частіше у вечірній час), задишка, відчуття серцебиття, схильність до непритомності, особливо в задушливих помешканнях, іноді – миготіння «мушок» перед очима (як наслідок низького рівня артеріального тиску), часто спостерігається помірне підвищення температури тіла, нерідко турбує сонливість вдень і погане засинання вночі. Іноді відзначається відчуття тяжкості в епігастричній ділянці живота, погіршення апетиту, диспепсичні симптоми, нудота, метеоризм, схильність до діареї. Внаслідок поганого кровопостачання шкіри хворі гіперчутливі до холоду. Вираженість цих скарг залежить від адаптації до анемії. Чоловіки переносять анемію гірше, ніж жінки, а люди похилого віку – тяжче, ніж молоді. Кращій адаптації сприяє повільний темп анемізації.

У вагітних за рахунок високого стояння діафрагми і зменшення екскурсії легень посилюється вірогідність виникнення гіпоксичних станів.

У людей похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця, наростання анемії може провокувати більш часті напади стенокардії (своєрідне нагадування хворому про необхідність перевірити рівень гемоглобіну). За наявності вираженої анемізації у хворих можуть виникати або збільшуватися ознаки серцевої недостатності (анемічне серце). Втім, відзначають і позитивний вплив анемії на перебіг ішемічної хвороби серця: у цих хворих знижується схильність до тромбозів. Визначається негативний вплив анемії на психіку людини. Хворим на ЗДА властива дратівливість, знервованість, плаксивість, зниження пам'яті й уваги.

Сидеропенічний синдром. Оскільки залізо входить до складу багатьох ферментів (цитохромів, пероксидаз, сукцинатдегідрогенази тощо), то його дефіцит спричиняє зниження активності зазначених ферментів та розлад нормального перебігу метаболічних процесів у організмі. Сидеропенія, що виникає у хворих на ЗДА, зумовлює розвиток різноманітних симптомів.

1. **Зміни м'язового апарату.** Нестача міоглобіну і диалітичних ферментів у м'язах збільшує м'язову слабкість і швидко втомлюваність (звідси і назва «бліда німеч»). У дітей і підлітків наявність ЗДА супроводжується затримкою росту і фізичного розвитку. Внаслідок ослаблення м'язового апарату сфінктерів з'являються імперативні позиви на сечовипускання, неможливість утримувати сечу під час сміху, при кашлі, а у дівчаток іноді спостерігають

Симптоми клінічного поліморфізму ЗДА

Симптом	Легкий перебіг		Середній перебіг		Тяжкий перебіг		Надтяжкий перебіг		Усього обстежено	
	Абсолютна кількість випадків (n=20)	% спостережень (100)	Абсолютна кількість випадків (n=25)	% спостережень (100)	Абсолютна кількість випадків (n=30)	% спостережень (100)	Абсолютна кількість випадків (n=14)	% спостережень (100)	Абсолютна кількість випадків (n=89)	% спостережень (100)
I. СИМПТОМИ АНЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ										
1.1. Задишка при фізичних навантаженнях	8	40	25	100	30	100	14	100	81	91
1.2. Тахікардія	11	55	25	100	30	100	14	100	80	89,9
1.3. Артеріальна гіпотонія	14	70	20	80	25	83,33	12	85,71	71	79,76
1.4. Головокружіння та запаморочення	13	65	23	92	30	100	14	100	80	89,9
1.5. Біль у ділянці серця	12	60	22	88	29	96,67	14	100	77	86,52
1.6. Парестезії у кінцівках	7	35	14	56	29	96,67	14	100	64	71,91
1.7. Набряки кінцівок	2	10	7	28	20	66,67	13	92,86	42	47,19
1.8. Блідість шкіри	18	90	25	100	30	100	14	100	87	97,75
II. СИМПТОМИ СИДЕРОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ										
2.1. Втомлюваність	18	90	25	100	30	100	14	100	87	97,75
2.2. Зниження пам'яті	17	85	25	100	30	100	14	100	85	95,51
2.3. М'язова слабкість	17	85	23	92	30	100	14	100	84	94,38
2.4. Головний біль	2	10	5	20	28	93,33	14	100	49	55,06
2.5. Спотворення смаку	1	5	2	8	10	33,33	11	78,57	24	26,97
2.6. Випадіння волосся	1	5	2	8	4	13,33	8	57,14	15	16,85
2.7. Ламкість нігтів	1	5	2	8	4	13,33	9	42,86	10	11,24
2.8. "Заїди"	-	-	1	4	3	10	6	42,86	10	11,24
2.9. Спотворення нюху	-	-	-	-	3	10	4	28,57	7	7,87
2.10. "Блакитні" склери	-	-	-	-	4	13,33	14	100	18	20,22
2.11. Гіпо- або анацидний гастрит	5	25	18	72	30	100	14	100	67	75,28
2.12. Сухість шкіри	2	10	8	32	21	70	14	100	45	50,56
2.13. Нічний енурез, нетримання сечі	-	-	-	-	2	6,67	2	14,29	4	4,49
2.14. Утруднення ковтання	-	-	-	-	2	6,67	3	21,42	5	5,62
2.15. Щеміння язика	-	-	-	-	-	-	3	21,42	3	3,37
III. СИМПТОМИ СИНДРОМУ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ										
3.1. Втомлюваність	18	90	25	100	30	100	14	100	87	97,75
3.2. Зниження пам'яті	17	85	25	100	30	100	14	100	85	95,51
3.3. Головний біль	2	10	5	20	28	93,33	14	100	49	55,06
3.4. Субфебрилітет	-	-	-	-	1	3,33	4	28,57	5	5,62
3.5. Тахікардія	11	56	25	100	30	100	14	100	80	89,89

нічне неутримання сечі (енурез). Слід акцентувати увагу гінекологів і акушерів на тому, що зміни синтезу міоглобіну і неповноцінне його насичення залізом в умовах сидеропенії може бути причиною слабкості пологової діяльності і атонічних станів матки під час пологів.

2. Зміни шкіри та її придатків. При дефіциті заліза можливо є сухість і лущення шкіри. Шкіра стає в'ялою, схожою на пергамент, на ній легко утворюються тріщини. Виникають тріщини відхідника, тріщини в куточках рота, на стопах, долонях тощо. Волосся внаслідок дефіциту заліза стає тьмяним і ламким («січеться»), рано сивіє і посилено випадає. У 20–25% хворих на ЗДА відзначають зміни нігтів: стоншення, ламкість, поперечна посмугованість,

іноді ложкоподібна увігнутість (койлоніхія). Койлоніхія є ознакою тривалого та глибокого дефіциту заліза.

3. Зміни слизових оболонок травного тракту. При огляді рота і ротової порожнини у 10–15% хворих зустрічаються тріщини в куточках рота, «заїди» (cheilosis); ерозії (ангулярний стоматит). Може спостерігатися підвищена схильність до пародонтозу і карієсу. Глосит у хворих на ЗДА буває рідко (близько 10% випадків). За його наявності хворі скаржаться на відчуття розпирання в язиці, його щеміння, почервоніння кінчика язика, а у подальшому розвивається атрофія сосочків.

4. Зміни сприймання запахів. У частини хворих виникає пристрасть до незвичайних запахів: бензину, гасу, га-

зетного паперу, мазуту, ацетону, лаків, гуталіну, нафталіну, сирій землі після дощу і, навіть, запаху нових гумових калош. Така пристрасть не завжди є безболісною для хворого.

5. **Зміни сприймання смаку** (*рiса chlorotica*) найчастіше зустрічаються у дітей, підлітків, вагітних, породілей і виражається в неперекорному бажанні до поїдання чого-небудь не- або малоїстівного: землі (геофагія), крейди, зубного порошку, вугілля, глини, піску, льоду (пагофагія), крохмалю (амілофагія), сирого тіста, фаршу, крупів, насіннячка. Нерідко у хворих з'являється просте прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми, як правило, швидко зникають після застосування препаратів заліза.

6. **Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів.** Дефіцит заліза супроводжується розвитком хронічного атрофічного риніту типу озени, атрофічного фарингіту, схильністю до розвитку хронічного атрофічного трахеїту та бронхіту.

7. **Зміни слизової оболонки органу зору.** «Симптом синіх склер» описаний У. Ослером у 1908 р., потім був забутий і лише в 1971 р. Hall знову звернув на нього увагу широкого загалу лікарів. Синювате забарвлення склер виявляють у 87% хворих на заліЗДА, що дозволяє вважати цей симптом навіть більш важливим, ніж наявність блідості. Синюватість склер пов'язана з тим, що при дефіциті заліза порушується гідроксилування проліну і лізину, що потім призводить до порушень синтезу колагену. Саме з цієї причини через стоншені склери починають просвічуватися судинні сплетіння *chorioidea*, що і створює ефект «синяви» склер.

8. **Симптоми, які виникають внаслідок змін травного тракту:**

а) сухість слизової оболонки стравоходу, атрофія її, спастичний стан верхнього відділу стравоходу призводять до сидеропенічної дисфагії – синдрому Пламмера – Вінсона (*Plummer – Vinson*). Як результат атрофії слизової оболонки стравоходу, що розташована нижче персеподібного хряща гортані, у хворих на ЗДА відзначаються хворобливі порушення акту ковтання – утруднення проходження їжі стравоходом. Особливо утруднене проковтування сухої їжі у вечірні години доби та при перевтомленні. Зазначений синдром зустрічається нечасто, приблизно у 5% хворих на ЗДА, в основному у жінок. Припущення про більшу частоту раку стравоходу у осіб з синдромом Пламмера – Вінсона не підтвердилося;

б) порушення тканинного дихання призводить до поступово прогресуючої атрофії слизової оболонки шлунка і розвитку атрофічного гастриту, до зниження шлункової секреції аж до ахілії. Такий гастрит є не причиною, а наслідком тривалого дефіциту заліза в організмі хворих на ЗДА.

9. **Зміни терморегуляції.** Іноді в хворих на ЗДА реєструють постійний субфебрилітет. Інших причин для його виникнення, крім дефіциту заліза, не знаходять, але, на наш погляд, зазначений симптом є ознакою вираженої ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА. Очевидно, він може бути зумовлений порушенням діяльності структур терморегуляції в умовах накопичення фізіологічно активних сполук.

10. **Дистрофічні зміни внутрішніх органів.** Результатом метаболічних та ферментних порушень у разі дефіциту заліза і наслідком анемічної гіпоксії є дистрофічні зміни у внутрішніх органах. Насамперед, це вторинна анемічна сидеропенічна міокардіодистрофія. Її проявами можуть бути: розширення межі перкуторної тупості серця вліво, посилення першого тону на верхівці, зміни реполя-

ризації за даними ЕКГ. Велоергометрична проба у хворих на ЗДА, як правило, свідчить про зниження порога фізичного навантаження (зниження *ST* на 1 мм і більше у ході проведення навантаження ходьбою). Деякі хворі припиняють пробу через слабкість і наявність задишки.

Сучасні дослідники, застосовуючи Ехо-КГ при обстеженні хворих на ЗДА, виявляли при цьому захворюванні ознаки гіпертрофії міокарда, частіше – міжшлуночкової перегородки. Такі зміни пов'язують з роботою серця при анемії в гіпердинамічному режимі (компенсаторне підвищення частоти скорочень серцевого м'яза, серцевого викиду, обсягу циркуляції і швидкості кровотоку).

12. **Зміни системи імунітету.** Дефіцит заліза негативно відбивається на функціонуванні імункомпетентної системи і низки захисних чинників організму. У хворих на ЗДА знижується рівень лізоциму, В-лізінів, комплементу, деяких імуноглобулінів. Порушується фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів і клітинний імунітет (спостерігається зниження кількості Т- і В-лімфоцитів). Зазначені порушення спричиняють більш високу інфекційну захворюваність пацієнтів із ЗДА.

Синдром ендогенної метаболічної інтоксикації виникає у хворих на ЗДА внаслідок тривалого порушення перебігу метаболічних процесів. Внаслідок анемічної гіпоксії та сидеропенії в тканинах відбувається розбалансування синтезу, депонування, вивільнення та інактивації таких фізіологічно активних сполук, як комплекс речовин, що надмірно утворюються при оксидативному стресі, молекули середньої маси, молочна і пірвіноградна кислота, гістамін, серотонін, гепарин, виникає розбалансування перебігу процесів енергетичного обміну, вторинні порушення метаболізму мікроелементів тощо, що в цілому негативно впливає на функціональний стан тканин, органів і систем організму.

Клінічними проявами синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА є швидка втомлюваність, слабкість, розлади терморегуляції, порушення смаку і нюху, психоемоційні розлади тощо.

Патогенетичне лікування ЗДА і безпека терапії

Перш за все, слід нагадати, що дієта, якщо навіть вона включає продукти з найбільшим вмістом заліза, ні за яких обставин не може бути рекомендована як самостійний метод лікування ЗДА. Необхідно також застерігти від хибної думки про ефективність біодобавок і вітамінно-мінеральних комплексів, що містять незначні, часто такі кількості заліза, що не перекривають добову фізіологічну потребу в ньому.

Тема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) завжди знаходиться в сфері публічних і медичних інтересів суспільства, оскільки стосується широкого кола питань, що пов'язані зі здоров'ям населення, якості життя кожної людини. На початку 80-х років ХХ століття ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасних ЛЗ: ефективність, безпечність, доступність, прийнятність для пацієнта. Ефективність і безпечність ЛЗ мають першочергове значення при їх виборі для лікування відповідних захворювань. При цьому існує правило – в першу чергу призначають препарат із найменшою кількістю побічних реакцій (ПР).

Основою практичної реалізації викладеного вище є дотримання критерію користь/ризик, яке є головним при проведенні раціональної фармакотерапії стосовно принципів доказової медицини. Під поняттям «користь/ризик» розуміють користь від застосування ЛЗ, яка може визначатися ступенем зменшення важкості захворювання.

Користь від застосування ЛЗ визначають за ступенем виліковування (одужання), покращання загального стану

пацієнта і зменшення вираженості симптомів захворювання, з приводу якого застосовували ЛЗ, інтенсивністю реакції відповіді організму на введення ЛЗ та тривалістю дії ЛЗ.

Групу ризику хворих щодо розвитку ПР ЛЗ згідно з міжнародними підходами (ВООЗ, Директиви ЄС) складають діти раннього віку (особливо недоношені і новонароджені, особи похилого і старечого віку, вагітні, пацієнти з ураженням органів, що здійснюють біотрансформування і екскрецію ЛЗ або їх активних метаболітів, пацієнти із тяжким анамнезом, пацієнти, які отримують тривалий курс фармакотерапії, а також ті, котрі отримують понад чотири ЛЗ (при цьому фармакодинамічні і фармакокінетичні процеси стають непередбачуваними).

ПР ЛЗ поділяють на: тяжкі – вони становлять загрозу життю пацієнта, призводять до зниження працездатності, потребують подовження термінів госпіталізації; спричинюють розвиток пухлин, уроджені аномалії, призводять до летальних наслідків; легкі – будь-які ПР, які не входять до групи тяжких; очікувані – ПР, характер і тяжкість яких підтверджується наявною про них інформацією, наприклад, в інструкції-вкладиші для медичного застосування ЛЗ; неочікувані – ПР, характер і тяжкість проявів яких не узгоджується із наявною про них інформацією.

Сучасна медицина має у своєму арсеналі препарати заліза як для вживання всередину, так і для парентерального введення. Засоби заліза для вживання всередину містять солі як двовалентного (Fe^{2+}), так і трьохвалентного (Fe^{3+}) заліза. Ринок засобів заліза на сьогодні достатньо великий, що дезорієнтує лікаря і хворого у виборі препарату для терапії. Засоби заліза для перорального застосування, що використовують для лікування ЗДА в Україні, можна розподілити на дві великі групи: 1) залізовмісні засоби, що мають у своєму складі іони заліза; 2) неіонні засоби, що містять гідроксид-полімальтозні комплекси тривалентного заліза.

Зазначені дві групи препаратів відрізняються за механізмами всмоктування заліза. Призначення пероральних іонних форм заліза має проводити лікар тільки після чіткої верифікації діагнозу ЗДА і з урахуванням анамнезу, віку, фізіологічного стану хворого, наявних супутніх захворювань. Всмоктування заліза з іонних сполук відбувається переважно у двовалентній формі, оскільки солі тривалентного заліза утворюють у кислому середовищі шлунка важко розчинні гідроксиди. Добре розчинні сполуки Fe^{2+} проникають до мікрроворсинок ентероцитів не тільки шляхом активного всмоктування, а і шляхом пасивної дифузії, що посилює їх пошкоджувальну дію шляхом оксидативних змін (див. вище). У порожнині кишечника солі заліза взаємодіють з компонентами їжі і ЛЗ (фітини, оксалати, таніни, антациди тощо), що спричинює зменшення абсорбції заліза. Ураховуючи останній факт, іонні сполуки заліза призначають натще, за 45–60 хв до споживання їжі, що посилює пошкоджувальну дію даних препаратів на слизову оболонку травного тракту. Добра розчинність, високі дисоціативні властивості, пасивний механізм всмоктування зумовлюють цілу низку ПР і небажаних властивостей. Пероральне призначення препаратів іонного заліза може ускладнюватися такими явищами, як анорексія, нудота, металевий присмак у роті, відчуття переповнення шлунка, блювання, закреп або діарея. Патогенетично діарея при призначенні препаратів заліза, як правило, зумовлена утворенням в кишечнику сірчастого заліза із сірководню, що там міститься. Сірчисте залізо стимулює скоротливу функцію гладком'язових тканин стінки кишечника, що проявляється діареєю. Побічні ефекти, що властиві препаратам іонного заліза, призводять до відмови хворих від лікування або хворі переключаються на використання ліків із неадекватним вмістом заліза (наприклад, полівітаміни із мікроелементами і залізом). Таким шляхом зводяться нанівещь рекомендації лікаря, не виконується програма лікування і не досягається головна мета, а відтак лікування ЗДА є неефективним.

Усе викладене вище змусило шукати нові, ефективні ЛЗ заліза для лікування ЗДА. Були створені і, як свідчать останні дані літератури, добре себе зарекомендували препарати заліза у неіонній формі. Вони створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу, який складається із багатоядерних центрів гідроксиду Fe^{3+} , що оточений зв'язаними молекулами полімальтози. Хімічна структура комплексу наближена до структури сполучення заліза у феритині. Значна молекулярна маса комплексу утруднює його дифузю через мембрану слизової оболонки травного тракту. Це забезпечує засвоєння заліза із кишечника шляхом активного всмоктування. При цьому зберігаються фізіологічні процеси саморегулювання – при насиченні організму залізом його резорбція припиняється, що повністю виключає можливість передозування і отруєння. У порожнині кишечника гідроксид-полімальтозний комплекс Fe^{3+} майже не взаємодіє з компонентами їжі і ЛЗ, що дозволяє застосовувати дану групу препаратів незалежно від режиму харчування і терапії основного чи супутніх захворювань. До засобів заліза, що створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу, належить, зокрема, відомий і раніше засіб Мальтофер. Даний препарат через мінімальні побічні ефекти, добру переносимість і виражену терапевтичну результативність має добру перспективу.

Призначають пероральні форми заліза дорослим з легким та середнім ступенем важкості ЗДА із розрахунку 1–1,5 мг елементарного заліза на 1 кг маси тіла хворого, при важкому перебігу – 2 мг/кг, у дітей шкільного віку 2–4 мг/кг, у дошкільнят 4–6 мг/кг. У педіатричній практиці існують спеціальні формули, що дозволяють врахувати добу та курсову дозу заліза.

Слід акцентувати увагу гінекологів на тому, що у вагітних можуть мати місце порушення моторики травного тракту, закреп. У разі призначення препаратів заліза, що містять солі заліза та субстанції, які забезпечують повільне його вивільнення, у таких випадках токсичні ефекти заліза будуть посилюватися за рахунок надмірного його накопичення та тривалої експозиції в товстій кишці.

Критерієм ефективності лікування препаратами заліза при ЗДА є поява ретикулоцитозу в периферійній крові на 5–7-й день від початку призначення терапії. Відсутність ретикулоцитозу свідчить, про те, що лікування є патогенетично не обгрунтованим, тобто діагноз верифіковано неправильно. Непрямим свідченням ефективного лікування препаратами заліза є підвищення концентрації гемоглобіну щодоби на 1 г/л. Цей показник змінюється залежно від ступеня вираженості анемії: чим тяжчий перебіг, тим більше приріст гемоглобіну. Перший етап лікування пероральними засобами заліза має тривати до повного відновлення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показника гематокриту і складає в середньому 1,5–2 міс. Наступний етап – насичення депо заліза, що триває 2–3 міс. Він необхідний для відновлення запасів заліза, що контролюється за показником концентрації феритину у сироватці крові (за умови усунення причини, що зумовила дефіцит заліза). Після насичення депо заліза дозу препаратів зменшують до 30–60 мг/добу. Якщо джерело крововтрати неможливо усунути, наприклад, тривалі та рясні місячні, кровотечі при фіброміомі, то застосування препа-

ратів заліза постійно повторюється під контролем показників метаболізму заліза та картини периферійної крові.

Первинна профілактика ЗДА у вагітних

Усі вагітні з терміном вагітності 8 тиж повинні охоплюватись диспансерним наглядом терапевта та акушера-гінеколога як потенційно можливі пацієнти із ЗДА. У цей час рекомендують розподіляти вагітних на 4 групи.

0 (нульова) група. До нульової групи відносять вагітних з нормальним перебігом вагітності. Цій групі вагітних прийнято призначати профілактичне застосування препаратів заліза 30–40 мг/добу починаючи з 21–30-го тижня вагітності протягом 8 тиж. Саме починаючи з 21-го тижня відбувається інтенсивне використання та накопичення заліза плодом.

I (перша) група. До першої групи відносять вагітних з нормальними аналізами периферійної крові, але зі схильністю до розвитку ЗДА. Профілактичне лікування у вагітних цієї групи розпочинають з 12–13-го тижня і проводять до 15-го тижня, повторюючи курси з 21-го по 25-й тижень та з 31–32-го тижня до 37-го тижня. Призначають препарати заліза для перорального застосування по 30–40 мг елементарного заліза на добу.

II (друга) група. До другої групи відносять вагітних, у яких анемія виникла під час вагітності. Найчастіше ЗДА розвивається після 20-го тижня вагітності. Таких вагітних ретельно обстежують для виключення кровотеч різного походження, після чого проводять лікування ЗДА, використовуючи лікувальні, а не профілактичні (!) дози препаратів заліза. Добова доза препарату елементарного заліза повинна складати 100–200 мг. Зручним у застосуванні із цією метою є ЛЗ **Мальтофер, Мальтофер-фол**, що є високодозовими препаратами заліза. Залізо, що входить до складу препаратів, повноцінно забезпечує не тільки процес еритропоезу, включається до складу гемоглобіну і міоглобіну, а і забезпечує діяльність багатьох залізо залежних ферментних систем.

III (третья) група. До третьої групи відносять вагітних, вагітність у яких настала вже на фоні існуючої ЗДА. У таких вагітних потрібно обов'язково уточнити генез ЗДА і розпочинати лікування з моменту встановлення факту наявності анемії і вагітності. Проводять повноцінне лікування ЗДА до усунення анемії та насичення депо заліза, після чого здійснюють 2 курси профілактичного лікування по 8 тиж. Для лікування ЗДА у цієї групи вагітних доцільно

надавати перевагу високодозним препаратам заліза, наприклад, **Мальтофер, Мальтофер-фол**, у поєднанні із застосуванням антиоксидантів та антигіпоксантів.

Первинна профілактика ЗДА у жінок з рясними та тривалими місячними

Первинна профілактика ЗДА у жінок з рясними та тривалими місячними здійснюється шляхом щомісячного призначення протягом 7–10 днів після місячних щоденно препаратів заліза, що складає половину лікувальної дози на добу. Існує і інша практика – протягом року призначають 2 курси профілактичного лікування тривалістю 6 тижнів. .

ВИСНОВКИ

1. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) завжди супроводжується формуванням вторинних оксидативних порушень на фоні дефіциту заліза.

2. Ступінь розвитку біологічних і медичних наук на сьогодні дозволяє стверджувати, що гепсидин є основним регуляторним пептидом, який забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Наукові пошуки тривають і невдовзі ми ще глибше наблизимось до розуміння механізмів його забезпечення. Очевидно, будуть встановлені нові субстанції, можливо, ключові, знання особливостей обміну яких дозволить більш повноцінно усувати порушення обміну заліза.

3. При лікуванні ЗДА у вагітних і породілей повинні бути дотримані принципи індивідуалізованого підходу з призначенням високодозових засобів заліза, що дають виражений клінічний ефект при малій вірогідності побічної дії. Добру перспективу для застосування при лікуванні ЗДА у жінок мають засоби, що створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу. Лікування ЗДА повинно тривати не тільки до нормалізації показників периферійної крові, а і до відновлення заліза в тканинах (депо).

4. Паралельно призначенню засобів заліза, за можливості, усувають причину виникнення ЗДА.

5. Застосування гідроксид-полімальтозних комплексів заліза супроводжується мінімальними побічними ефектами, що значно підвищує комплаєнтність лікування: неухильне дотримання пацієнтами призначених програм терапії залізодефіцитних станів, виконання повного обсягу призначень і термінів лікування ЗДА, покращує якість життя хворих, прискорює видужання.

Оптимальный выбор ионных и неионных препаратов железа в лечении железодефицитной анемии у беременных (взгляд на проблему)

С.В. Выдыборец

В статье освещены актуальные проблемы лечения железодефицитной анемии (ЖДА). Приведены основные механизмы и этапы развития заболевания. На основании данных литературы выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности ферротерапии препаратами ионного и неионного железа, к которым относятся препараты гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа. Определены основные особенности лечения ЖДА.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременные, ионные и неионные препараты железа, лечение.

Optimal selection of ionic and njn-ionic iron preparations for curing iron deficiency anemia among pregnant women (opinion)

S.V. Vydyborets

The publications covers the actual iron deficiency anemia (IDA). The main mechanisms and stages of diseases progress are described. An outcome of a research conducted while drafting an article is a comparative analysis of efficiency and safety of ionic and non-ionic iron medications, including polymaltosade hydroxide combinations of trivalent iron. The main peculiarities of treatment of IDA are specified.

Key words: iron deficiency anemia, pregnant women, ionic and non-ionic iron medications, treatment.

Сведения об авторе

Выдыборец Станислав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: vydyborets57@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Выдыборец С.В. Коррекция дефицита железа: современные аспекты / С.В. Выдыборец // Гематология трансфузиология: Восточная Европа. – 2015. – № 1 (01). – С. 117–122.
2. Гайдукова С.Н. Коррекция дефицита железа: современные аспекты / Гайдукова С.Н., С.В. Выдыборец // Гематология трансфузиология: Восточная Европа. – 2015. – № 2 (02). – С. 105–121.
3. Давыдова Ю.В. Железодефицитная анемия в XXI веке: ионные и неионные препараты железа, практические рекомендации для беременных / Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, А.О. Огородник // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 25–29.
4. Казюкова Т.В. Трудности диагностики и лечения дефицита железа и железодефицитной анемии / Т.В. Казюкова, А.М. Алиева, Н.Н. Шевченко и др. // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 77–85.
5. Корнева В.В. Оптимальный выбор энтеральных препаратов железа в лечении железодефицитной анемии у детей / В.В. Корнева // Современная педиатрия. – 2013. – № 3 (51). – С. 33–38.
6. Лановенко І.І. Оксид азоту, еритропоетин і гемічна гіпоксія / І.І. Лановенко // Гематологія і переливання крові. – 2015. – Вип. 38. – С. 214–222.
7. Малюк А.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин дородного возраста / А.В. Малюк, Л.А. Анастасевич, Н.Н. Филатова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5 (13). – С. 22–27.
8. Милованова Л. Железа (III) гидроксид полимальтозат – препарат нового поколения для лечения железодефицитной анемии / Л. Милованова, Ю. Милованов, Л. Козловская // Врач. – 2013. – № 1. – С. 54–57.
9. Новак В. Л. Показники діяльності гематологічної служби України в 2014 році / В.Л. Новак, З.В. Масляк, Н.Ф. Бужарак та ін. – Львів: ТзОВ "ЗУКЦ", 2015. – 44 с.
10. Стуклов Н.И. Железодефицитная анемия, современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии / Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова // Клиническая медицина. – 2013. – № 12. – С. 61–67.
11. Стуклов Н.И. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее: эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение / Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова // Современная педиатрия. – 2013. – № 6 (54). – С. 26–32.
12. Тютюнник В.Л. Возможности коррекции железодефицитной анемии средней и тяжелой степени у родильниц / В.Л. Тютюнник, А.А. Балушкина, Н.Е. Кан // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 18–20.
13. Чернов В.М. Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии / В.М. Чернов, И.С. Тарасова // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 40–43.
14. Чернов В.М. Какой препарат следует выбрать при лечении железодефицитной анемии у детей – солевой или на основе гидроксид полимальтозного комплекса железа? / В.М. Чернов, И.С. Тарасова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 90–96.
15. Portt L. Anti-apoptosis and cell survival / L. Portt, G. Norman, C. Clapp, M. Greenwood // Biochem. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1813. – P. 238–258.

Статья поступила в редакцию 20.10.2015

UA/XMP/1115/0014

УДК 612.627:618.39-021.3:615.477.86

Влагалищная гормональная рилизинг-система – современное решение насущных проблем

И.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, Н.Е. Горбань

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

В статье представлены данные обзора литературы и собственных наблюдений о современном подходе к предупреждению нежелательной беременности и лечебно-профилактическом влиянии на женский организм влагалищной гормональной рилизинг-системы НоваРинг®. Рассмотрены вопросы эффективности и безопасности данного контрацептива, детально изложен патогенетический механизм действия его компонентов, описаны его дополнительные неконтрацептивные эффекты.

Ключевые слова: планирование семьи, контрацепция, эффективность, безопасность, рилизинг-система НоваРинг®.

Планирование семьи – совокупность социально-экономических, правовых и медицинских мероприятий, направленных на рождение желанных для семьи, здоровых детей, профилактику аборт, сохранение репродуктивного здоровья, достижение гармонии в браке. Согласно определению ВОЗ «планирование семьи – это обеспечение контроля репродуктивной функции для рождения здоровых и желанных детей» [1].

Новая концепция планирования семьи заключается в переходе от узкой трактовки программ планирования семьи как системы мероприятий по распространению среди населения средств и методов контроля рождаемости с целью регулирования темпов роста населения к идее сохранения полового и репродуктивного здоровья на протяжении всего жизненного цикла человека, обеспечения репродуктивных прав населения [2, 3].

Существенно важно, чтобы регуляция рождаемости больше не рассматривалась в обществе как стратегия ограничения роста народонаселения и ускорения развития, а получила бы признание как средство, дающее возможность женщине самой регулировать свою детородную функцию как часть состояния ее здоровья, так и как одно из основных прав человека [1–3].

Среди составляющих элементов планирования семьи, предупреждение нежелательной беременности занимает важное место и обладает возможностью улучшить состояние здоровья и статус женщин: позволяет им определить число детей и сроки их появления, дает возможность контролировать свою фертильность и жить с уважением и достоинством [2–4].

В условиях ухудшения демографической ситуации в Украине, снижения жизненного уровня большей части населения, ухудшения его репродуктивного здоровья особого внимания заслуживают вопросы снижения числа абортов и материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний, на фоне которых наступила непланируемая беременность [5].

Большое влияние на репродуктивное здоровье женщины оказывает прерывание беременности. В последние годы в Украине отмечается значительное уменьшение количества абортов, но они по-прежнему являются распространенным методом регуляции рождаемости. Использование современных методов контрацепции с целью предупреждения искусственных абортов является важнейшим фактором сохранения репродуктивного потенциала населения страны и элементом ее национальной культуры. Планирование семьи также способствует достижению гендерного равенства, расширяя права и возможности женщин принимать решения о количестве детей и о периодах между родами [5–7].

Ежедневно выделяется:

15 мкг этинилэстрадиола

120 мкг этоноргестрела

Механизм действия:

Подавление овуляции

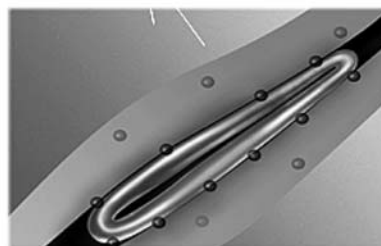


Рис. 1. Механизм действия контрацептива НоваРинг

Стремление повысить эффективность и безопасность методов контрацепции, активный научный поиск специалистов привели к созданию модифицированного метода контрацепции, обеспечивающего длительное действие и стабильную эффективность. Этим требованиям полностью отвечает контрацептив НоваРинг® – комбинированный гормональный контрацептивный препарат для интравагинального применения [8].

НоваРинг® впервые был зарегистрирован в Нидерландах (14 февраля 2001 года), затем в 14 странах Европейского союза (12 июня 2001 года), а затем и в США (3 октября 2001 года). В настоящее время этот контрацептив используют около 1,5 млн женщин во всем мире [8, 9].

НоваРинг® – гибкое гормональное контрацептивное влагалищное кольцо, которое после введения максимально подстраивается под контуры тела с последующей надежной фиксацией. Наружный диаметр кольца составляет 54 мм, а диаметр сечения – 4 мм. Оболочка кольца состоит из гипоаллергенного материала этинилвинилацетата, широко используемого в медицинской практике для изготовления различных имплантов. Кольцо содержит 2,7 мг этинилэстрадиола и 11,7 этоноргестрела. При введении во влагалище контрацептивное кольцо ежедневно высвобождает 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела (первичный активный метаболит высокоселективно-

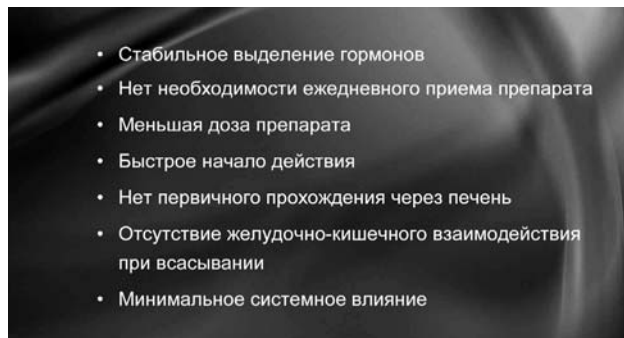


Рис. 2. Обоснование и преимущества влагалищного пути введения контрацептива

	понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
января	31	1 вести	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12	13
февраль	14	15	16	17	18	19	20
	21	22 удалить	23	24	25	26	27
март	28	1 вести	2	3	4	5	6

Рис. 3. Схема применения контрацептива НоваРинг

го прогестагена дезогестрела) в течение 21 дня, обеспечивая высокую контрацептивную эффективность (рис. 1).

Благодаря градиенту концентрации путем непрерывной диффузии из ринга во влагалище лекарственные компоненты поступают непосредственно в общий кровоток, минуя первичное прохождение через пищеварительный тракт. Обильное кровоснабжение влагалища способствует быстрому всасыванию активных метаболитов ринга. Вагинальное месторасположение с постоянным высвобождением четко определенной низкой дозы гормонов обеспечивает стабильный гормональный фон без пиков и снижений в течение дня, что обеспечивает более регулярный цикл с меньшим количеством межменструальных выделений. По механизму обратной связи выделяющиеся из кольца гормоны подавляют овуляцию, обеспечивая тем самым высокую гормональную эффективность (рис. 2).

Контрацептивное кольцо легко вводит во влагалище сама пациентка один раз в месяц. После введения кольцо должно оставаться во влагалище в течение трех недель с последующим удалением в тот же день недели, в который было введено. После недельного перерыва возможно введение нового кольца. Назначение раз в месяц, отсутствие необходимости ежедневного приема обеспечивает удобство, хорошую переносимость и минимизацию побочных эффектов. Вагинальный путь введения обеспечивает конфиденциальность метода (рис. 3).

Индекс Перля (контрацептивная эффективность препарата – количество беременностей, наступивших у 100 женщин, использующих определенный метод контрацепции в течение года) составил 0,765 для всех пользователей [9–15].

Переносимость контрацептива складывается из таких важных факторов, как наличие побочных эффектов и влияние на массу тела. Эти факторы оказывают существенное влияние на окончательное решение женщины о применении данного вида контрацептива или от его отказа. Увеличение массы тела, случаи головной боли, тошноты и болезненности грудных желез при использовании НоваРинга были относительно низки и сравнимы с таковыми при приеме низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [8, 12, 16].

Важным моментом в применении любого контрацептивного метода является психологическое отношение пары к тому или иному контрацептивному средству. Используя его как надежный метод защиты от нежелательной беременности, женщина может чувствовать себя раскрепощенной во время сексуальных отношений. Кроме того, контрацептивное кольцо не создает дискомфорта и не снижает чувствительности партнеров, не нарушает интимности и спонтанности сексуальных отношений, что очень важно и подчеркивается многими мужчинами о новых ощущениях и остроте интимных отношений при данном методе контрацепции [17, 18].

На современном этапе вагинальное кольцо также рекомендовано к применению на этапе реабилитации после хирургического или медикаментозного аборта в I триместре бе-

ременности как средство стабилизации гормонального фона женщины, профилактики инфекционных осложнений и наступления планируемой беременности [2, 6].

НоваРинг® – это инновационный высокоэффективный контрацептивный препарат, сравнимый по эффективности с КОК. Он обладает рядом преимуществ: введение один раз в месяц, удобство применения, минимальная доза гормонов, стабильный гормональный фон, обеспечение эффективного контроля менструального цикла при минимальной концентрации гормонов в крови, сохранение массы тела у большинства женщин, минимальное влияние на метаболизм (рис. 4).

Весьма положительным моментом для женского организма является стабильность уровня стероидных гормонов в плазме крови, что обеспечивается посредством постоянного выделения гормональных компонентов из кольца. Благодаря такому свойству, как постоянный уровень половых гормонов, без снижения и повышения, НоваРинг® обеспечивает хороший контроль менструального цикла и отсутствие межменструальных кровянистых выделений, что влияет на приемлемость препарата и хорошую переносимость. Что же касается влияния на метаболизм, то необходимо отметить, что при вагинальном пути введения любых лекарственных средств, в том числе гормональных, отсутствует первичное прохождение через печень, что изначально положительно влияет на метаболические процессы, уменьшая нагрузку на печень.

Вагинальное кольцо оказывает дополнительное неконтрацептивное действие. При использовании вагинального кольца НоваРинг® наблюдается не только высокий контрацептивный эффект, но и дополнительные положительные влияние на биоценоз влагалища и эпителий шейки матки. НоваРинг® обладает таким же механизмом действия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и эндометрий, как и КОК, обеспечивает хороший контроль цикла, поэтому может быть использован для лечения и профилактики дисфункциональных маточных кровотечений, альгодисменореи, предменструального синдрома, функциональных кист яичников, эндометриоза, нормализации менструального цикла, во вспомогательных репродуктивных технологиях [19–27].

Контрацептивное кольцо могут использовать: женщины репродуктивного возраста (независимо от реализации репродуктивной функции), в послеродовой период (не кормящие грудью), в послеабортный период, при наличии анемии, альгодисменореи, нерегулярного менструального цикла, потерь беременности, варикозной болезни, депрессивных расстройств, нарушений функции щитовидной железы, доброкачественных заболеваний грудных желез, доброкачественных заболеваний яичников, лейомиомы матки, эндометриоза [2, 19, 21].

Гормональную вагинальную систему НоваРинг® следует применять в соответствии с показаниями и противопоказаниями, определенными рекомендациями ВООЗ (2004), перед назначением препарата необходимо прове-



Рис. 4. Преимущества НоваРинг

сти консультування і обстеження жінок з метою виключення протипоказань к даному методу контрацепції.

Протипоказання к використанню контрацептива НоваРинг®:

- вагітність або підозра на вагітність;
- лактація;
- вуглисті кров'яні виділення неясної етіології;
- захворювання печінки в гострий період;
- в анамнезі: інфаркт, інсульт, артеріальна гіпертензія (АД $\geq 160/100$ мм рт.ст.), порушення згортливої системи крові, ускладнене перебіг діабету, мігрень, локальні неврологічні симптоми [2, 28].

ВИВОДИ

Таким образом, НоваРинг® является эффективным, безопасным, удобным в применении контрацептивом, обладающим минимальным количеством побочных эффектов, при этом его неконтрацептивное действие дает возможность рекомендовать данный препарат для лечения и профилактики ряда гинекологических заболеваний, что приводит к улучшению качества жизни женщины.

Вагінальна гормональна релізінг-система – сучасне вирішення нагальних проблем І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, Н.Є. Горбань

У роботі викладені дані огляду літературних джерел та власних спостережень щодо сучасного підходу до попередження небажаної вагітності та лікувально-профілактичного впливу на жіночий організм вагінальної гормональної релізінг-системи НоваРинг. Розглянуті питання ефективності та безпеки даного контрацептиву, детально викладений патогенетичний механізм дії його компонентів, описані додаткові неконтрацептивні ефекти.

Ключові слова: планування сім'ї, контрацепція, ефективність, безпека, релізінг-система НоваРинг.

Vaginal hormone releasing system – a modern solution to urgent problems I.B. Vovk, V.K. Kondratyuk, N.E. Gorban

The paper presents the review of literature and my own observations of the modern approach to prevent unwanted pregnancies and healthfulness effect of the vaginal hormonal releasing system NuvaRing on the female body. The thorough examination of the effectiveness, safety, nosotropic mechanism of the given contraceptive components action and the additional non-contraceptive effects is expounded.

Key words: family planning, contraception, efficiency, safety, releasing system NovaRing.

Сведения об авторах

Вовк Іраїда Борисівна – відділення планування сім'ї ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», 04050, г. Київ, ул. Платона Майбороди, 8. E-mail: irina.vovk@ukr.net

Кондратюк Валентина Константинівна – ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України», 04050, г. Київ, ул. Платона Майбороди, 8. E-mail: kondratyuk_valentina@mail.ru

Горбань Наталія Євгенівна – ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України», 04050, г. Київ, ул. Платона Майбороди, 8. E-mail: tasya_ok@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2025 роки» (проект) // Здоров'я жінки. – 2006. – № 2. – С. 9–6.
2. Планування сім'ї: навч. посіб. / За ред. Н.Я. Жилки, І.Б. Вовк. – 3-е вид., доп. – К., 2010. – 300 с.
3. Сучасні аспекти планування сім'ї. Г.М. Адамова, О.А. Бондаренко, Н.Г. Гойда та ін.: Посібник. – К., 2012. – 320 с.
4. Пероральні гормональні контрацептиви: клінічне керівництво / Венцківський Б.М., Вовк І.Б., Воробйова Л.І. [та ін.]. – К., 2007. – 36 с.
5. Післяпологове та післяабортне планування сім'ї: навч. посіб. / За ред. Н.Я. Жилки. – К., 2007. – 193 с.
6. Надання жінкам послуг, пов'язаних з абортom: клініко-організаційне керівництво / За ред. Н.Я. Жилки. – К., 2006. – 108 с.
7. Подольський В.В., Вовк І.Б., Корнацька А.Г. Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я жінок в Україні // Здоров'я жінки. – 2010. – № 4 (50). – С. 121–126.
8. Wieder D.R., Pattimakiel L. Examining the efficacy, safety, and patient acceptability of the combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) // Int. J. Womens Health. – 2010. – Nov 12, Vol. 2. – P. 401–409.
9. Hatcher R.A., Trussell J., Nelson A.L., Cates W., Stewart F. Contraceptive Technology – New York: Ardent Media; 2007.
10. Merki-Feld G.S., Hund M. Clinical experience with NuvaRing in daily practice in Switzerland: cycle control and acceptability among women of all reproductive ages // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2007. – Vol. 12. – P. 240–247.
11. Madden T., Blumenthal P. Contraceptive vaginal ring // Clin. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 50 (4). – P. 878–85.
12. Kems J., Darney P. Vaginal ring contraception // Contraception. – 2011. – Vol. 83 (2). – P. 107–115.
13. Brucker C., Karck U., Merkle E. Cycle control, tolerability, efficacy and acceptability of the vaginal contraceptive ring, NuvaRing: results of clinical experience in Germany // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2008. – Vol. 13. – P. 31–38.
14. Novák A., de la Loge C., Abetz L., van der Meulen E.A. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability // Contraception. – 2003. – Vol. 67 (3). – P. 187–194.
15. Paresi R.J., Myers R.S., Matarasso A. Contraceptive Vaginal Rings: Do They Pose an Increased Risk of Venous Thromboembolism in Aesthetic Surgery? // Aesthet. Surg. J. – 2015. – Vol. 35 (6). – P. 721–727.
16. Brache V., Faundes A. Contraceptive vaginal rings: a review // Contraception. – 2010. – Vol. 82 (5). – P. 418–27.
17. Caruso S., Cianci S., Malandrino C. Quality of sexual life of women using the contraceptive vaginal ring in extended cycles: preliminary report // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2014. – Vol. 19 (4). – P. 307–314.
18. Caruso S., Malandrino C., Cicero C. Quality of sexual life of women on oral contraceptive continued-regimen: pilot study // J. Sex. Med. – 2013. – Vol. 10(2). – P. 460–466.
19. Nguyen B.T., Jensen J.T. Evaluating the efficacy and safety of a progestin- and estrogen-releasing ethylene vinyl acetate copolymer contraceptive vaginal ring // Expert. Opin. Drug. Saf. – 2014. – Vol. 13 (10). – P. 1423–1430.
20. Sulak P.J., Smith V., Coffee A., Witt I. Frequency and management of breakthrough bleeding with continuous use of the transvaginal contraceptive ring // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 112. – P. 563–571.
21. Roumen F.J. Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. // Ther. Clin. Risk. Manag. – 2008. – Vol. 4 (2). – P. 441–451.
22. Bitzer J. The vaginal ring (NuvaRing®) for contraception in adolescent women // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 28 (2). – P. 125–129.
23. Nappi C., Bifulco G., Tommaselli G.A., Gargano V., Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review // Contraception. – 2012. – Vol. 86 (6). – P. 606–621.
24. Abu Hashim H., Alsherbini W., Bazeed M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial with norethisterone // Contraception. – 2012. – Vol. 85 (3). – P. 246–252.
25. Liu K.E., Alhaji M., Greenblatt E. A randomized controlled trial of NuvaRing versus combined oral contraceptive pills for pretreatment in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. – 2011 Sep; 96 (3):605–8.
26. Friend DR. Intravaginal rings: controlled release systems for contraception and prevention of transmission of sexually transmitted infections. Drug Deliv Transl Res. – 2011 Jun; 1(3): 185–93.
27. Edwardson J., Jamshidi R. The contraceptive vaginal ring // Semin. Reprod. Med. – 2010. – Vol. 28 (2). – P. 133–139.
28. Dinger J., Möhner S., Heine-mann K. Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel-containing vaginal ring // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 122 (4). – P. 800–808.

Стаття постуила в редакцію 20.10.2015

В начале пути: роль DOI (digital object identifier) в повышении индексов цитирования ученых

Система DOI — это механизм, который обеспечивает работу постоянных гиперссылок, связанных с сайтами издательств, через ряд регистрационных агентств (CrossRef), что существенно улучшает поиск источников научной литературы, а также расширяет возможности оценки через индексы цитирования публикационной активности ученых (H-index) и издательств (Impact Factor).

Основной задачей CrossRef является организация доступа пользователей к первичным публикациям, содержащим научный контент, и содействие коллективной работе издателей. CrossRef использует технологию открытых стандартов системы DOI и является также официальным регистрационным агентством DOI для образовательных и профессиональных научных публикаций. Система DOI обеспечивает структуру для постоянной идентификации, управления интеллектуальным контентом, управления метаданными, связи пользователей с поставщиками контента.

В настоящее время функциональность системы DOI довольно глубоко интегрирована в информационные системы, которые являются носителями научно-информационных ресурсов. За последние 15 лет система получила довольно широкое распространение во многих сферах информационной деятельности, но более всего укрепилась в практике научно-издательской деятельности в Северной Америке, на Европейском континенте, в некоторых странах Азии. Известные издательства, такие, как Elsevier, Karger, Blackwell и многие другие по всему миру, активно используют в работе своих электронных библиотек систему DOI, которая выполняет важную роль в реализации существующего наукометрического обеспечения.

В Украине системой универсального идентификатора цифрового объекта (DOI) пользуются лишь несколько журналов, в основном те, которые издаются иностранными издательствами за рубежом. Издательство «Группа компаний «МедЭксперт», которое зарегистрировано в Украине и издает отечественные медицинские журналы — «Здоровье женщины», «Современная педиатрия», «Перинатология и педиатрия», «Социальная педиатрия и реабилитология», «Украина. Здоров'я нації», «Международный журнал реабилитации и паллиативная медицина», — первым, с 2014 года, начало использовать систему DOI для индексирования научных медицинских статей и других информационных объектов.

Для присвоения DOI, так же как и для регистрации в наукометрических базах данных необходимо выполнение определенных требований, которое завершается заключением договора о сотрудничестве с агентством CrossRef или ассоциированными с CrossRef организациями, а также вступлением в Международную организацию издателей научной литературы (PILA).

Использование DOI помогает в направлении увеличения цитирования научных изданий и повышению рейтинга журналов. Система CrossRef, помимо регистрации DOI, предлагает ряд услуг издательствам, одной из таких услуг является Cited-by linking (связанное цитирование). По договору с CrossRef, после размещения на сайте основных метаданных статьи, издательство размещает также списки литературы данной статьи. При использовании системы индексации DOI становится доступной информация о тех, кто и где процитировал данную статью. Таким образом, данная услуга способствует повышению рейтинга журнала/издательства, увеличению цитирования отечественных изданий.

Структурно, идентификатор DOI представляет собой алфавитно-цифровую строку, присвоенную цифровому объекту (книга, статья), и состоящую из трех компонентов: директория

(<http://dx.doi.org>), префикс, суффикс, которые разделяются символом пунктуации «косая черта». В результате вступления в Международную организацию издателей научной литературы (PILA) и регистрации в CrossRef, издательству «МедЭксперт» был присвоен префикс 10.15574/, основная часть индекса DOI, которая является уникальной и соответствует названию издателя. DOI директория может не указываться в печатной версии статьи.

В дальнейшей своей работе издатель присваивает суффикс каждой конкретной публикации или ее части. Формат суффикса определяет издатель, при этом можно использовать буквы латинского алфавита, цифры и определенные символы.

Процесс индексации DOI издания происходит следующим образом. После того, как статья принята в печать и подготовлена рукопись со всеми метаданными статей (название, фамилии авторов, место работы, год, том, номер, страницы), создается веб-страница выпуска журнала, которая состоит (упрощенная форма) из содержания, резюме с метаданными и ссылками на литературные источники и ссылка на полный текст статьи. Далее издатель присваивает DOI каждой статье.

Связь с исходным документом при наличии идентификатора DOI осуществляется через службу распределения (HTTP-прокси-сервер DOI — <http://dx.doi.org/>), которая направляет запросы в зависимости от тех данных, которые содержатся в её базе данных, т.е. к реальному адресу URL, по которому доступен цитируемый документ. Роль издательства заключается в том, что метаданные исходной статьи (ISSN, название и аббревиатура журнала, исходные данные статьи: название на английском (и языке оригинала, если статья не на английском), фамилии и инициалы авторов, места работы авторов, том, номер, первую и последнюю страницу, дату публикации), URL статьи и индекс DOI направляются в CrossRef или ассоциированные агентства для регистрации. Эта триада будет хранить информацию как карточка в библиотечном каталоге.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и расширяет возможности быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для пользователей заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Многие известные наукометрические базы данных, как Scopus, Web of Science, Google Scholar и др., располагают техническими возможностями автоматического анализа активности издательств, их издательской продукции, количественной оценки деятельности различных научных организаций и отдельных исследователей. Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами этих наукометрических баз данных.

Таким образом, использование DOI позволит более широко представлять отечественные научные достижения мировой науки, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга отечественных научных журналов за рубежом, а также индексов цитирования ученых Украины.

*Заведующий научным отделением
медико-информационных технологий в педиатрии,
акушерстве и гинекологии ДУ «ИПАГ НАМН Украины»
Р.В. Марушко*

Клиническая фармакология во время беременности

В. И. Мамчур

Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины
3 турботою про Жінку. – №7 (64). – Октябрь 2015

Согласно статистике свыше 80% женщин принимают во время беременности один или несколько лекарственных препаратов как по назначению врача, так и самостоятельно. Реальные показатели свидетельствуют, что практически каждая женщина в период беременности в среднем принимает от 3 до 8 лекарственных средств (ЛС). Иногда эмбриону (плоду) за период своего развития приходится контактировать более чем с десятком разных препаратов, что естественно не может быть для него безразличным.

Особенности распределения ЛС у беременных

Изменения объема циркулирующей крови, количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС. Также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводит к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных (по сравнению с небеременными).

Во время беременности отмечают разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов. Снижение активности изофермента цитохрома P450 1A2 приводит к прогрессивному увеличению периода полувыведения кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II – 12 ч и в III – 18 ч). Проницаемость плаценты возрастает к 32–35 нед беременности. Стрессовые ситуации, гестозы могут ее повышать.

При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное снижение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой – снижает их содержание в оттекающей крови.

Обмен ксенобиотиками (лекарствами в том числе) между матерью и плодом происходит главным образом через плаценту.

Кроме того, ЛС абсорбируются через кожу плода или через пищеварительный тракт из проглоченной амниотической жидкости.

Конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и увеличению периода их действия на плод.

Существуют три ведущих фактора, которыми каждый из нас должен руководствоваться, назначая тот или иной препарат: эффективность, безопасность и стоимость назначаемой терапии. Но когда речь идет о здоровье матери и плода, безопасность ЛС для плода должна быть главным критерием выбора.

Сегодня хотелось бы остановиться на критериях выбора препаратов, которые назначают достаточно часто в акушерской практике, особенно на ранних сроках беременности – речь идет о препаратах, назначаемых при невынашивании беременности, в частности, о наиболее распространенной группе препаратов – гестагенах.

1. Безопасность

Международная практика допускает назначение одного и того же препарата или молекулы для различных пока-

заний в зависимости от регуляторных требований различных стран. В нашей стране, согласно приказу 624, допускается назначение как препаратов прогестерона, так и гестагенов, для сохранения беременности на ранних сроках.

Безусловно, врач может выбрать любой препарат, указанный в приказе, однако мое мнение как клинического фармаколога, – гестагеном выбора во время беременности должна быть молекула, которая синтезируется во время беременности в организме будущей матери, – молекула прогестерона. Все ее эффекты будут более предсказуемы и идентичны эффектам естественного прогестерона, что более физиологично для матери и будущего плода.

Второй важный момент, который влияет на безопасность – путь введения ЛС. Безусловно, пероральный путь применения более удобен для пациентки, он привычен и более комфортен для нее. Однако необходимо понимать, что при различных путях введения будет различный спектр побочных эффектов, связанных как непосредственно с пероральным путем введения (первичное прохождение через печень, нестабильный гормональный фон), так и с физиологическими особенностями организма во время беременности: замедленная моторика пищеварительного тракта, более высокая вероятность тошноты и рвоты, что отражается на сложности дозирования препарата, а следовательно, и прогнозе его эффективности.

Следует также рассмотреть с фармакологической точки зрения сублингвальную форму прогестерона, которая недавно появилась в Украине. При сублингвальном введении часть препарата попадает непосредственно в кровь (минуя печень), а часть попадает со слюной в пищеварительный тракт. Этот путь введения, безусловно, также удобен для пациентки, но, если концентрация прогестерона даже при инъекционном пути введения в 8 раз ниже в матке, чем при его вагинальном использовании, то о какой концентрации в матке можно говорить при его сублингвальном введении? Безусловно, если необходимо создать высокую концентрацию прогестерона в системном кровотоке, то эта форма может быть использована. Однако пока очень мало работ по этой форме выпуска.

Из данных табл. 1 видно, что различные пути введения обладают неодинаковым спектром побочных эффектов, но микронизированный прогестерон – более современная форма ЛС по сравнению с молекулой дидрогестерона.

Следует отметить, что в случае применения микронизированного прогестерона перорально также могут наблюдаться системные побочные эффекты, как и при применении дидрогестерона, однако при его вагинальном использовании в основном все реакции будут местного характера.

Все перечисленные выше факторы необходимо учитывать при выборе терапии во время беременности.

2. Эффективность

Безусловно, эффективность – второй важный ключевой момент при выборе терапии (при любых других состояниях вне беременности, как правило, является ведущим фактором выбора врача). **Какими данными следует руко-**

Наиболее безопасный способ введения гестагенов во время беременности

Показатель	Вагинальный прогестерон	Пероральные гестагены
Первичное прохождение через печень	Нет	Да
Побочные реакции, эффекты	Связаны с местными реакциями гиперчувствительности ¹ (гиперемия, зуд, жжение)	Системные эффекты ² (ЦНС, новообразования, патология крови, депрессия, пищеварительный тракт, гепатобилиарная система)
Впервые синтезирована молекула	Микронизированный прогестерон, 1980	1961

¹ Инструкция по применению (рег. свид. Утрожестан UA 2651/01 и 02 от 13.09.2013.); ² Инструкция по применению (рег. свид. Дуфастон UA/3074/01 от 14/12/2012).

Путь введения гестагенов и эффективность терапии

Сроки	Показатель	Вагинальный прогестерон	Пероральные гестагены
Ранние сроки	Международный опрос репродуктологов (выбор пути введения гестагенов в циклах ВРТ) – 5 континентов, 82 страны, 408 клиник ¹	77% назначений приходится на вагинальные формы прогестерона (среди которых самый назначаемый такой, как Utrogestan)	0,5% (2,5% в 2009 г.)
Поздние сроки	Снижение частоты ПР, неонатальной заболеваемости и смертности практически в 2 раза у женщин с асимптомным укорочением ШМ ²	Доказательный уровень 1-A (мета-анализ) <i>Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data</i>	–
	Отчет рабочей группы FIGO по наилучшей практике в перинатологии (январь 2015) ³	Рекомендовано назначение всем женщинам с короткой ШМ: вагинальный гель или микронизированный прогестерон 200 мг в мягких капсулах на ночь	–

¹ Reprod BioMed Online 2014; ² FEBRUARY Journal of Gynecology and Obstetrics Jan 2015, 2012 American Journal of Obstetrics & Gynecology;

³ International FIGO COMMITTEE REPORT. Best practice in maternal-fetal medicine.

водствоваться при выборе гестагена для применения на ранних сроках?

Существует много разных точек зрения в отношении различных молекул и препаратов при выборе терапии. Однако есть возможность выйти за рамки Украины и многих стран постсоветского пространства и рассмотреть незаангажированные международные данные по этому вопросу.

В табл. 2 приведены данные опроса репродуктологов – врачей, которые максимально заинтересованы в успешном течении беременности и использующие самые передовые методы и протоколы в своей практике. **Из данных табл. 2 четко видно, что пероральный путь введения гестагенов используют всего в 0,5% случаев и если бы данный способ введения был более эффективен, несомненно, именно репродуктологи использовали бы его в своей практике наиболее широко.**

Мета-анализ Р. Ромеро, опубликованный в 2012 году, доказал, что назначение только вагинальной формы прогестерона снижает риск наступления ПР и неонатальной заболеваемости и смертности у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки (ШМ) (доказательная база самого высокого уровня – I-A). Интересен также факт, что применение того же прогестерона, но в инъекционной форме, не снижает риск ПР. В своих докладах исследователи ссылаются на то, что только вагинальная форма прогестерона оказывает влияние непосредственно на ШМ.

Перед началом клинических исследований исследователи опирались на основные механизмы прогестерона, играющие роль в расслаблении и сокращении миометрия:

- прогестерон активирует время- и концентрация-зависимую стимуляцию синтеза оксида азота (*Khorram O. et al., Fertil Steril, 2009*);

- прогестерон тормозит образование щелевых контактов (*Garfield RE et al., Am J Physiol, 1980*);
- прогестерон и его метаболиты вызывают расслабление матки, взаимодействуя с мембранными и ядерными рецепторами (*Perusqua M et al. Life Sci, 2001; Karteris E et al., Mol Endocrinol, 2006*);
- прогестерон поддерживает низкие уровни простагландинов (через систему циклооксигеназы), окситоцина и внутриклеточного кальция (*Merlino A.A. et al., J Clin Endocrinol Metab, 2007*).

3. Фармакоэкономическая целесообразность

Мы выбрали европейский путь, а значит рано или поздно мы столкнемся с правилами, по которым работает большинство цивилизованных стран, – наличие страховой медицины, где одним из критериев выбора того или иного препарата будет его стоимость. Но не стоимость упаковки, которую чаще всего врачи или пациентки принимают во внимание, а стоимость суточной дозы и курса терапии биоэквивалентных дозировок.

В табл. 3 представлены все формы вагинального прогестерона, представленные в Украине (капсулы и таблетки), и пероральная форма дидрогестерона. При таком расчете четко видна стоимость биоэквивалентной дозы каждого препарата, что затруднено изначально из-за различных дозировок и различного количества таблеток или капсул в упаковке.

Следует отметить, что 50 мг прогестерона одной формы не может соответствовать 100 мг другой формы выпуска или 100 мг несопоставимы с 200 мг иного производителя. Это было бы указано в инструкции или же имелись бы ссылки на проведенные исследования.

Особенности фармакоэкономики в зависимости от производителей гестагенов

Молекула	Вагинальный прогестерон (капсулы, таблетированные формы)			Дидрогестерон
	Франция	Израиль	Польша	
Форма выпуска	100/200 мг	100 мг	50 мг	10 мг
Путь введения	Одна и та же капсула имеет 2 пути введения (вагинальный и пероральный)	Вагинальный	Вагинальный	Пероральный
Стоимость упаковки* (авг. 2015)	298 грн.	578 грн.	276 грн.	373 грн.
Количество табл./капс.	100 мг × 30	100 мг × 30	50 мг × 30	10 мг × 20
Стоимость 100 мг (10 мг биоэкв. дозы)*, авг. 2015	9,9 грн.	19,3 грн.	18,4 грн.	18,7 грн.

* PharmXplorer/»Фармстандарт» компании «Proxima Research».

Согласитесь, что разница в цене даже не 10–20%, а в 2 раза, означает, что пациентке придется потратить в 2 раза больше за курс терапии другими препаратами, чем за оригинальный прогестерон производства Франции, который, помимо этого, представлен в двух формах выпуска (100 и 200 мг) с возможностью применения любой капсулы как вагинально, так и перорально.

Подводя заключительную черту, следует отметить, что выбор терапии в любом случае проводится индивидуально и каждый врач вправе самостоятельно принимать решение. Моя задача донести все преимущества и недостатки различных молекул и лекарственных форм. Вот краткий перечень основных факторов, о которых

шла речь, которыми, с моей точки зрения, необходимо руководствоваться:

- безопасность для плода (идентичность молекуле естественного прогестерона);
- путь введения;
- перечень побочных эффектов;
- доказательная база и уровень доказательной медицины;
- международный опыт передовых наиболее прогрессивных специальностей;
- фармакоэкономическая целесообразность.

Но позволю себе выразить и свою позицию: «Имеем ли мы право решать, ошиблась ли природа, создав прогестерон? Тактику использования синтетических прогестинов во время беременности необходимо оставить в XX веке».

Лечение пациенток с диффузными формами фиброзно-кистозной мастопатии, отягощенной наследственной онкологической патологией

**Н.П. Веропотвелян¹, Т.Т. Нарытник², Н.П. Веропотвелян¹, Ю.И. Гужевская²,
И.В. Степанович³, Ю.С. Погуляй¹, И.В. Гужевская²**

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

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

³КУ «Криворожский онкологический диспансер» ДОС»

В статье представлено большое количество публикаций и собственные исследования. Современные исследования и прогресс науки в изучении генома человека делают все более значимой оценку различных генетических параметров при заболевании грудных желез, связанных с наследственной онкологической патологией.

Препарат торемифен в значительной мере уменьшает отек грудных желез, снижает болевые ощущения, способствует обратному развитию дегенеративных изменений тканей грудных желез.

Таким образом, проведенный нами анализ результатов множества публикаций и собственных исследований позволяет рекомендовать препарат торемифен для использования в комплексной терапии диффузных мастопатий.

Ключевые слова: грудная железа, фиброзно-кистозная мастопатия.

За последние годы значительно увеличилось число женщин, обращающихся к врачам акушерам-гинекологам, хирургам, с фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ). Согласно данным литературы и практического собственного опыта, доброкачественные заболевания грудных желез (ГЖ) диагностируют у каждой 4-й пациентки в возрасте 30 лет и у 60% женщин старше 40 лет [1].

Мастопатия, по определению ВОЗ (1984), – это фиброзно-кистозная болезнь с широким спектром пролиферативных изменений в ткани ГЖ и патологическим соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов.

У пациенток с пролиферативными формами ФКМ повышена чувствительность эпителия ГЖ к циркулирующему эстрадиолу, что подтверждается формированием в их железистой ткани очагов с избыточным содержанием рецепторов эстрадиола [18]. В исследованиях J. Lawson и соавторов [11] также выявлено увеличение содержания в эпителии α -эстрадиола рецепторов при доброкачественных процессах в ГЖ, а также у пациенток, относящихся к группе повышенного риска развития рака ГЖ, в неизменном эпителии участков ГЖ, прилегающих к опухолевой ткани. Некоторые авторы рассматривают увеличение содержания α -рецепторов эстрадиола в эпителии ГЖ в качестве раннего признака развития в них опухолевого процесса.

Другим важным патогенетическим звеном, влияющим на развитие диффузной доброкачественной пролиферации миометрия и железистого эпителия ГЖ, является изменение концентрации пролактина, участвующего в регуляции гипоталамо-гипофизарных взаимодействий [12], хотя до настоящего времени участие пролактина в развитии доброкачественной диффузной пролиферации до конца не изучено. Про-

лактин в сыворотке крови является маркером центральных гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции. Характерным является то, что избыток пролактина оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях [4].

Однако мастопатия нередко наблюдается у женщин с овуляторными циклами и нормальной репродуктивной функцией – в этих случаях главную роль в возникновении патологии ГЖ отводят не абсолютной величине гормонов в плазме крови, а состоянию рецепторов половых стероидов в ткани железы, поскольку состояние рецепторного аппарата определяет возникновение патологического процесса. В здоровой, неизменной ткани ГЖ количество рецепторов минимально [13].

Как известно, основой процесса формирования кист как компонентов ФКМ являются нарушения в протоковой системе ГЖ. В норме эпителий, выстилающий протоки, продуцирует секрет. Объем и скорость секретирования прямо зависит от фазы менструального цикла и уровня половых гормонов. Максимум секрета образуется к началу лютеиновой фазы, а затем осуществляется процесс его резорбции. Наименьшее количество секрета содержится в протоках в начале фолликулярной фазы.

Причинами дисгормональной гиперплазии ГЖ (ДГГЖ) является целый ряд факторов: нарушение репродуктивной функции, гормональные обменные нарушения (недостаток йода в организме); генетические факторы (наличие патологии ГЖ у родственников по материнской линии; нарушение сексуальной жизни; стрессы, депрессии; гинекологические заболевания воспалительного характера; экстрагенитальные заболевания – патология щитовидной железы, печени, желчного пузыря; ожирение, сахарный диабет; сосудистые нарушения и другие; аборт; травмы ГЖ; поздняя первая беременность, алкоголь, курение; короткий период грудного вскармливания.

В настоящее время различают порядка 50 видов мастопатий. Для врачей практического здравоохранения наиболее удобной считается классификация, которая применяется в Украине и странах СНГ и приводится в большинстве публикаций V.P. Smetnik, L.G. Tumilovich (2005) [14]. Так, при комплексном обследовании пациенток с ДГГЖ выделено две группы: диффузная ФКМ с преобладанием железистого компонента; с преобладанием фиброзного компонента; смешанная форма и узловая ФКМ. Диффузная и узловая ФКМ могут иметь как пролиферирующую, так и непролиферирующую форму.

Как было отмечено, у части пациенток ДГГЖ проявляется на фоне генетической предрасположенности, в связи с чем важ-

но установить характер заболеваний у ближайших родственников, особенно акцентируя внимание на заболеваниях женских половых органов и ГЖ. ФКМ является доброкачественным заболеванием. Однако в ряде случаев патология может явиться промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса. Целесообразно подчеркнуть, что у пациенток, страдающих гинекологическими заболеваниями, частота ФКМ встречается в 76–97,8% случаев в репродуктивном возрасте.

На фоне ФКМ риск развития рака ГЖ (РГЖ) возрастает до 3–5 раз, а при очаговой (узловой) форме мастопатии с пролиферацией эпителия – до 30–40 раз [2]. Это особенно важно в связи с ростом РГЖ за последнее десятилетие в Украине частота выявления РГЖ в Украине, как и в большинстве развитых стран мира, неуклонно растет из года в год, и занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женского населения. Удельный вес РГЖ в общем количестве онкологических заболеваний составил 19,4% в Украине (рис. 1).

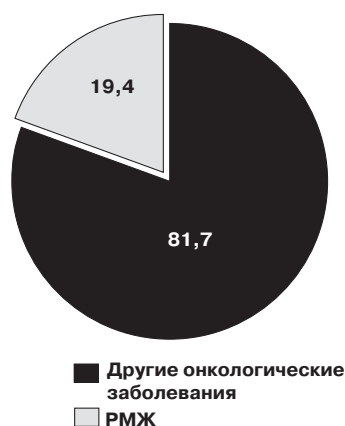
Так, в Украине количество заболеваний РГЖ в абсолютных цифрах возросло с 14 171 (1996) до 16 433 (2012) женщин, а на 100 тыс. женского населения – с 54,1 до 67,1 случая соответственно. В 2012 г. из общего количества заболевших РГЖ число женщин трудоспособного возраста соответствует 5347, а пенсионного возраста 11 086 случаев, что составило 40,7 и 139,4 на 100 000 женского населения соответственно. При сравнении показателей заболеваемости РГЖ в разных возрастных группах отмечено, что частота заболеваемости в фертильном возрасте составила 29,5, в пенсионном – 40,7 на 10 000 населения соответственно. Это свидетельствует о возрастании заболеваемости РГЖ с увеличением возраста. Каждые 35 мин в Украине выявляется новый случай РГЖ, каждый час от этой патологии умирает 1 женщина, что приводит к утрате более 33 000 человеко-лет [3] (2013–2014) (рис. 2). По данным ВОЗ во всем мире от РГЖ умирает более 600 000 женщин [3]. В мире ежегодно регистрируется более 1 млн новых случаев РГЖ. На протяжении жизни одна женщина из восьми жительниц США заболевает РГЖ [4].

Заболеваемость РГЖ высока практически во всех развитых странах мира и низка в странах Азии, Африки и Южной Америки. Максимальные уровни показателей РМЖ зарегистрированы в Новой Зеландии, Канаде, странах Западной Европы, минимальные – в Японии. Наиболее резкий контраст заболеваемости при сравнении показателей в США и Японии – 6:1 соответственно, а в Северной Америке и Восточном Китае – 8:1. На многих территориях бывшего СССР РГЖ широко распространен уже в течение ряда лет. Низкий уровень заболеваемости РГЖ отмечается в Средней Азии и в Казахстане, высокий – наблюдается в Прибалтике, в Санкт-Петербурге, Москве, на Северном Кавказе, в Грузии и Армении.

Следует отметить, что частота заболеваемости РГЖ различная и в разных регионах Украины: наибольшая – в Днепропетровской, Донецкой, Киевской областях, наименьшая – в Черновицкой, Закарпатской и Ровенской [5].

Обращает внимание изменение частоты появления патологии у мигрантов в регионы с другим уровнем заболеваемости. В частности, среди японских женщин, родившихся в США и на Гавайских островах, РГЖ и тела матки встречается в 5–6 раз чаще, чем среди коренных жительниц Японии. Это свидетельствует о том, что помимо наследственных и конституциональных особенностей на заболеваемость РГЖ и репродуктивных органов оказывают определенное влияние факторы внешней среды, в частности особенности питания и образа жизни.

Факторами повышенного риска развития РГЖ являются: загрязнение воздуха, профессиональные вредности, неправильное питание, гормональные особенности и отягощенная наследственность. В большинстве этих факторов в



РМЖ (согласно аббревиатуре на графике: рак молочной железы)

Рис. 1. Удельный вес РМЖ в общем количестве онкологической заболеваемости, %

качестве патогенетических агентов участвуют определенные классы химических веществ, способных выступать в роли канцерогенов. Это, в первую очередь, полициклические ароматические углеводороды, к которым относится такой известный канцероген, как бензапирен.

Другим классом экзогенных веществ, повреждающих клеточную ДНК, являются нитрозосоединения (нитрозамиды и нитрозамины). Они достаточно широко распространены в окружающей среде (табачный дым, косметические средства, ряд пищевых продуктов, напитки, отходы нефтепродуктов и автомобильного транспорта).

Еще одним большим классом ксенобиотиков, обладающим канцерогенным эффектом, являются ароматические амины (2-нафталин, бензидин, 4-аминобифенил), источниками которых являются разнообразные промышленные производства и табачный дым.

Кроме химических агентов внешней среды, в патогенезе РГЖ играют важную роль различные конституционные особенности организма и поведенческие аспекты личности. Выделяют целый ряд подобных факторов, повышающих риск развития заболевания. Вот некоторые из них: наличие дисгормональной дисплазии ГЖ; первые роды в зрелом возрасте (26 лет и старше) или отсутствие ребенка; раннее менархе (раньше 12 лет) и менопауза позже 55 лет; нерегулярность и

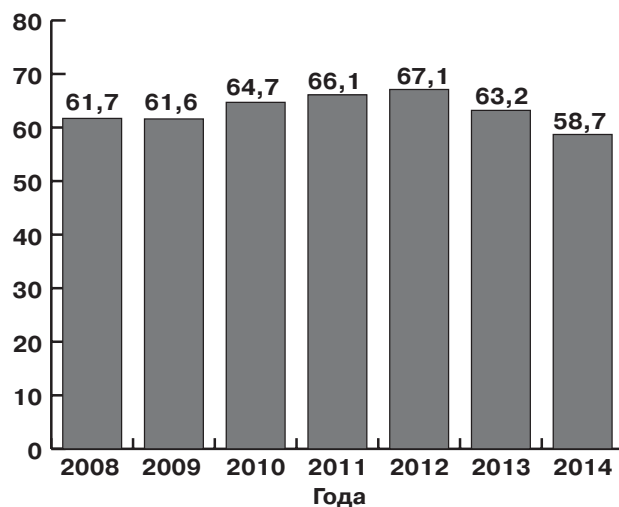


Рис. 2. Показатели прироста заболеваемости РГЖ на 100 000 женского населения Украины за 2014 г.

позднее начало половой жизни (30 лет и старше), применение гормональных контрацептивных средств; повышенная масса тела женщин (70 кг и более) [6].

Все перечисленное объясняет большую распространенность РГЖ в развитых странах, особенно в крупных промышленных городах и регионах. Однако РГЖ нельзя связывать исключительно с индустриализацией и урбанизацией современного общества.

О случаях РГЖ у кровных родственников (мать, дочь, сестра, бабушка, тетя) сообщается еще в древнеримской литературе в 100 г. н.э. Наблюдения высокой частоты РГЖ в семьях явилась основной причиной для генетической гипотезы этого заболевания. 25% пациенток имеют онкологически отягощенный анамнез; 10–15% случаев РГЖ связаны с наследуемым генетическим дефектом. Эпидемиологами подсчитано, что среди пациенток, родственники которых болели РГЖ, риск заболеть раком увеличивается в 2–3 раза по сравнению с женщинами, не имеющими такой наследственности. Риск увеличивается в 8 раз при наличии РГЖ у родной сестры. Различают «семейный» и «наследственный» РГЖ. «Семейный» рак представляет собой скопление больных опухолями ГЖ в пределах одной семьи, которое чаще бывает случайным благодаря влиянию общих внешних канцерогенных факторов, упомянутых выше, и проживанию в одинаковых условиях среды.

«Наследственный» РГЖ в сочетании с раком яичников представляет аутосомное доминантное заболевание, поражающее женщин моложе 50 лет как следствие мутации гена BRCA-1. РГЖ без рака яичников (РЯ) может наблюдаться в семьях при наличии мутации гена BRCA-2.

Кроме приведенных выше, открыт еще целый ряд генов, ответственных за предрасположенность к РГЖ и РЯ: CHEK2, NBS1, P53, ATM, PTEN, MSH и другие.

У женщин репродуктивного возраста диагноз ФКМ устанавливается на основании комплексного обследования пациентки, включающего, наряду с клиническими методами, широко используемые в настоящее время средства визуализации, это прежде всего ультразвуковое исследование. Пациенткам старшего репродуктивного возраста – рентгеновская маммография. Биопсия ГЖ с последующим цитологическим или гистологическим исследованием проводится при выявлении пальпируемого или визуализируемого очагового образования в ГЖ, реже у женщин, относящихся к группе высокого риска развития РГЖ при наличии диффузных изменений в ГЖ [7].

Частым клиническим проявлением диффузной мастопатии является болевой синдром, различный по характеру и интенсивности, зачастую протекающей циклически.

Циклическая масталгия, как правило, имеет двухсторонний характер, хотя боль может локализоваться только в одной ГЖ. Интенсивность ее может быть также асимметричной. Наиболее частая локализация боли – верхненаружные квадранты. Особенно следует отметить связь циклической масталгии с риском развития РГЖ.

Эти данные подчеркивают важность лечебных мероприятий, направленных на устранение циклической масталгии как фактора риска развития неопластического процесса. На практике к врачу нередко обращаются пациентки с болью в области ГЖ, не связанную с их патологией, а обусловленные иррадиацией из других патологических очагов (остеохондроз, плечелопаточный периартрит, нейромиозит, артроз плечевых суставов и другие). Это так называемые ложные масталгии. Дифференциация истинных и ложных масталгий позволяет определить с адекватной терапией.

Итак, актуальность проблемы не вызывает сомнений. Однако до настоящего времени не создана единая модель патогенетической терапии, которая позволила бы дать реко-

мендации практическому врачу по выбору рациональной медикаментозной терапии.

Для купирования масталгии используют достаточно широкий арсенал воздействия, в том числе лекарственных средств, различающихся по механизмам своего действия. Положительный терапевтический эффект от применения традиционных методов лечения диффузной мастопатии йодистым калием, бромкамфорой, комплексом витаминов А, В₁, В₆, С, препаратами андрогенового ряда не превышает 47–54%, т.е. того, который наблюдается и без лечения [8].

В настоящее время нашел применение препарат индол-3-карбинол (ИЗС) – 200 мг, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) 45 мг – натуральный онкопротектор. Блокирует гормонзависимые и гормоннезависимые пути пролиферации. Назначают пациенткам с ДГГЖ по 1 капсуле во время еды 1 раз в день; курс на протяжении 90 дней.

Этот препарат целесообразно назначать пациенткам с ФКМ с профилактической целью, у которых имеется отягощенная родословная, в семьях, в которых повышена частота встречаемости онкопатологии, обусловленная наследственной конституцией семьи. Индол-3-карбинол (ИЗС) – 200 мг, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) 45 мг способствует увеличению экспрессии нормальной копии гена BRCA1, тем самым нивелируя онкогенный эффект мутантного BRCA.

Большинство пациенток с мастопатией нуждаются в контрацепции. Высокой степенью надежности предохранения от нежелательной беременности обладают средства гормональной контрацепции среди них наиболее распространены комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Мастопатия и другие доброкачественные заболевания ГЖ не являются противопоказанием для использования гормональных контрацептивов. Согласно рекомендациям ВОЗ (2004), доброкачественный процесс в ГЖ, а также наследственность по заболеванию РГЖ являются состояниями, при которых нет ограничений для приема комбинированных и гестагенных контрацептивов. Более того, в некоторых исследованиях установлено положительное действие гормональной контрацепции на клиническое течение мастопатии, в частности на интенсивность и продолжительность мастопатии.

По мнению I. Kogan [9] важным в отношении ДГГЖ представляется антиминералкортикоидный эффект некоторых гестагенов (гестодена, дросперинона), обусловленный их взаимодействием с минералкортикоидными рецепторами. КОК, в состав которых входят данные гестагены, дают диуретический эффект, препятствуют задержке жидкости в организме. Это снижает степень нагрубания ГЖ в предменструальный период и связанный с этим дискомфорт.

Следовательно, применение КОК не противопоказано женщинам детородного возраста, имеющим признаки мастопатии, которые позволяют избежать искусственно аборта, являющиеся фактором риска развития этого заболевания, снижает риск развития доброкачественных заболеваний ГЖ, уменьшает интенсивность эстрагенного воздействия на ГЖ, а гестагены, входящие в состав контрацептивов, могут обладать положительным влиянием на их ткани.

Пациенткам с ФКМ, применявшим контрацептивы, препаратом выбора является этинилэстрадиол+гестоден. Гестоден обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, что позволяет полноценно реализовать его антиэстрогенное действие. К тому же гестоден не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обеспечивая 100% биодоступность препарата. Такое действие данного препарата позволило снизить дозу гестагенного компонента (гестодена) до 75 мкг. Антиминералкортикоидный эффект гестодена позволяет предупредить явления масталгии при ФКМ, а доказанное на 19-норстероидах снижение риска развития

РГЖ на 52% также свидетельствует в пользу назначения этилэстрадиол+гетодена. В практике врача широко применяют препараты прогестерона, который восполняет дефицит прогестерона и восстанавливает гормональный баланс – патогенетически обоснованное лечение мастопатии. Прогестерон назначают с 16-го по 25-й день менструального цикла, наносится аппликатором по 1 дозе (2,5 г геля) на кожу каждой ГЖ, 1–2 раза в день в течение 3 мес.

Использование в комплексной терапии витекса священного, цикламена европейского, стеблелиста василистниковидного, чилибухи игнации, лилии тигровой, ириса разноцветного позволяет повысить терапевтический эффект до 78–83% [19]. Препарат назначают вне зависимости от менструального цикла в непрерывном режиме, не менее 3–6 мес по 30 капель или по 1 таблетке утром и перед сном. Витекс священный, цикламен европейский, стеблелист василистниковидный, чилибуха игнации, лилия тигровая, ирис разноцветный уменьшают болевые ощущения в ГЖ. Проведенное контрольное ультразвуковое исследование ГЖ после приема витекса священного, цикламена европейского, стеблелиста василистниковидного, чилибухи игнации, лилии тигровой, ириса разноцветного в течение 3 мес выявляется снижение гиперэхогенности железистого компонента (уменьшение отека тканей), сокращение числа расширенных протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них, а также количества мелких кист.

Настойка корней лабазника шестипалого, корней петрушки кучерявой, свежего корня сельеры, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного – растительный негормональный препарат с комплексным действием. Обладает выраженным влиянием на железистую ткань и стромальные элементы ГЖ, матки и яичников. Препарат способствует активной резорбции содержимого кист, рассасыванию безболезненных плотных узлов в ГЖ, уменьшает реакцию ГЖ на фазы менструального цикла. Предотвращает развитие диспластических процессов в железистой ткани ГЖ, матки и яичников. Способ применения: 30–50 капель в 1/2 стакана кипяченой воды, три раза в день за 30 мин до еды. Настойку корней лабазника шестипалого, корней петрушки кучерявой, свежего корня сельдерея, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного необходимо принимать не менее 3 мес, в том числе и во время менструации. Этот препарат также назначают пациенткам с ФКМ в сочетании с лейомиомой матки небольших размеров, поликистозом яичников.

Нами проводилось исследование, целью которого явилось изучение роли гормонов в возникновении мастопатии и оценка клинической эффективности лечения ФКМ растительными онкопротекторами: гомеопатические препараты – кальция глюкорат (calcium D – glucorate); розмарина экстракт 4:1 (rozemary extract 4:1); соевые изофлавоны 20% экстракт (soy izoflavones 20% extract); бета-каротин (beta-carotene); витамин С (аскорбиновая кислота) – vitamin C (ascorbic acid); витамин Е (d альфа-токоферол-ацетат) – vitamin E (d-alpha tocopherol acetate); порошок чеснока (garlic powder); полифенолы зеленого чая ((green tea polyphenols – 50% extract); цитрусовые биофлавоноиды 40% гесперидина (citrus bioflavonoids 40% hesperidin); борная соль аспарагиновой кислоты (boron aspartate); йод из водорослей (Iodine from Kelp).

Механизм действия – регулирует гормональный баланс в организме женщины, что обеспечивает нормальное состояние продуктивных органов; обладает антиоксидантным действием за счет витаминов А (бета-каротин), С, Е и биофлавоноидов (соевые, цитрусовые, полифенолы зеленого чая); стабилизирует уровень микроэлементов йода и бора, которые играют значительную роль в сохранении нормального состояния тканей ГЖ, а также блокирует болевые рецепторы

железистой ткани. Кроме того, бор участвует в метаболизме эстрогена; стабилизирует уровень глюконовой кислоты, обеспечивающей детоксикацию организма, и предупреждает канцерогенное воздействие токсических соединений (нитрозаминов, ароматических аминов, полициклических углеводородов) на ГЖ; имеет онкопротекторное действие, благодаря розмарину и экстракту чеснока.

Индол-3-карбинол (не менее 35 мг).

Механизм действия: индол-3-карбинол блокирует канцерогенное действие 16-С эстринола, который является продуктом распада эстрогенов в организме человека.

Под нашим наблюдением находились 107 женщин в возрасте от 27 до 40 лет, которые были разделены на две группы и практически полностью были сопоставимы по возрасту и социально-экономическому положению.

Первая группа 67 женщин с ФКМ, получили препарат кальция глюкорат (calcium D – glucorate); розмарина экстракт 4:1 (rozemary extract 4:1); соевые изофлавоны 20% экстракт (soy izoflavones 20% extract); бета-каротин (beta-carotene); витамин С (аскорбиновая кислота) – vitamin C (ascorbic acid); витамин Е (d альфа-токоферол-ацетат) – vitamin E (d-alpha tocopherol acetate); порошок чеснока (garlic powder); полифенолы зеленого чая ((green tea polyphenols – 50% extract); цитрусовые биофлавоноиды 40% гесперидина (citrus bioflavonoids 40% hesperidin); борная соль аспарагиновой кислоты (boron aspartate); йод из водорослей. (Iodine from Kelp) и индол-3-карбинол.

Во вторую группу сравнения вошли 40 женщин с ФКМ, которые получили седативную терапию и комплекс витаминов.

Проведенные многочисленные биохимические исследования стероидных гормонов, а также других гормонов, ответственных за формирование и функцию ГЖ (гормоны надпочечников, гипофиза, в том числе ФСГ, ЛГ, пролактина и др.) не выявили единого и четкого типа гормональных отклонений у пациенток с патологией ГЖ. В связи с тем, что патогенетическое значение вышеуказанных гормонов в развитии ФКМ не установлено, исследования в этом направлении продолжают.

Растительные онкопротекторы кальция глюкорат (calcium D – glucorate); розмарина экстракт 4:1 (rozemary extract 4:1); соевые изофлавоны 20% экстракт (soy izoflavones 20% extract); бета-каротин (beta-carotene); витамин С (аскорбиновая кислота) – vitamin C (ascorbic acid); витамин Е (d альфа-токоферол-ацетат) – vitamin E (d-alpha tocopherol acetate); порошок чеснока (garlic powder); полифенолы зеленого чая ((green tea polyphenols – 50% extract); цитрусовые биофлавоноиды 40% гесперидина (citrus bioflavonoids 40% hesperidin); борная соль аспарагиновой кислоты (boron aspartate); йод из водорослей (Iodine from Kelp) и индол-3-карбинол способствовали регрессу диффузных гиперпластических процессов в ГЖ у 49 (73,1%) из 67 пациенток с ФКМ [15, 16].

На сегодняшний день основными принципами лечения ДГГЖ является назначения препаратов, снижающих повышенную секрецию пролактина, ликвидирующих дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, обладающих седативным и антидепрессивным действием. Это ряд препаратов синтетических дофаминомиметиков, позволяющих восстанавливать дофаминергическую стимуляцию аденогипофиза и существенно устранять гормональный дисбаланс у пациенток. К ним относятся следующие препараты: бромкриптин, бромэргон, но при приеме данных препаратов примерно 18–22% пациенток отмечают побочные реакции (тошнота, головокружение) и, кроме того, они низкоэффективные, так как невозможно добиться существенного снижения пролактина при гиперпролактинемии. Более эффективным препаратом является каберголин или хинаголид обладающие изби-

рательной активностью в отношении D2-дофаминовых рецепторов. Эффект реализуется через активацию указанных рецепторов, обеспечивая таким путем угнетение секреции пролактина. Наиболее эффективным является каберголин (0,5 мг) – лечение гиперпролактинемии при ДГГЖ, обладает хорошей переносимостью по сравнению с другими препаратами этого ряда. Препарат назначают пациентам 1–2 раза в неделю (например, вторник и пятница) или в другие дни по 0,25 мг – 1/2 таблетки или 0,5 мг – 1 таблетка в неделю.

Т. Татарчук, Т. Тутченко проводили коррекцию гиперпролактинемии препаратом сухого экстракта прутняка обыкновенного в комплексном лечении гиперплазии эндометрия. Авторы сообщают, что сочетание гестагенной терапии простой неатипической гиперплазии эндометрия с препаратом сухого экстракта прутняка обыкновенного показал целесообразность применения такого подхода не только для повышения эффективности и переносимости терапии, но и, что не менее важно, с целью профилактики рецидивов гиперпластических процессов [17].

Препарат сухого экстракта прутняка обыкновенного назначают по 40 капель 1 раз в день в непрерывном режиме (во время менструаций) не менее 5–7 мес.

Цель исследования: анализ большого количества публикаций по данной проблеме, анализ возможностей применения торемифена в лечении диффузных форм мастопатии с наличием пролиферативного компонента у пациенток с онкологической родословной.

Торемифен является нестероидным производным трифенилэтилена. Как и другие представители этого класса (например, тамоксифен и кломифен), торемифен связывается с рецепторами эстрогенов и оказывает эстрогеноподобный и/или антиэстрогенный эффект в зависимости от длительности, пола, органа-мишени и прочих особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в исследование включали пациенток в возрасте от 28 до 42 лет, с высоким «наследственным» риском развития РГЖ. Под нашим наблюдением находились 37 пациенток, страдающих диффузной ФКМ.

Характерной особенностью явилось то, что у 29 пациенток наблюдался болевой синдром. У всех женщин отмечали регулярный менструальный цикл, боль в ГЖ, особенно интенсивную за 7–8 дней до предстоящей менструации.

У всех пациенток диагностирована овуляция на основании использования общепринятых тестов (УЗ-мониторирование, тест на овуляцию). Онкомаркеры СА-15,3, СА-125, СА-19-9 тиреоглобулин, НЕ-4 были в пределах референтных величин.

Всем женщинам проводили комплексное маммологическое обследование: клинический осмотр по показаниям, рентгено-, ультразвуковая или МР-маммография. Особое внимание уделялось характеристике боли в ГЖ, в зависимости от фаз менструального цикла.

С целью определения овариального резерва исследовали следующие показатели: АМГ, концентрацию гонотропинов (ФСГ, ЛГ), эстрадиола на 2–3-й день менструального цикла; ультразвуковые и доплерометрические параметры яичников в начале менструального цикла: объем яичников и количество антральных фолликулов в них, индекс пульсации (PI), индекс резистентности (RI).

В качестве лечебного средства ФКМ использовали торемифен. Курс лечения составлял 180 дней в дозе 20 мг ежедневно 1 раз в сутки.

Лечебный эффект оценивали один раз каждые 3 мес на протяжении года. После лечения – УЗИ ГЖ, органов брюшной полости и малого таза, бимануальное исследование, консультация маммолога, маммография.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 37 пациенток с ФКМ при анализе родословной среди родственников пробанда первой, второй и третьей степени родства (в 2 поколениях: мать, сестры, бабушки, тети, племянницы) установлена наследственная отягощенность. В 13 случаях отмечены различные формы мастопатии, в 7 – РГЖ, в 4 – рак матки, в 6 – рак яичника и в 7 случаях – рак другой локализации при оценке репродуктивного анамнеза установлено большое число медицинских абортов – у 23 пациенток. Первородящих было 11, повторнородящих – 4 женщины, у 6 пациенток отмечалась первичное бесплодие и у 16 – вторичное. Как отмечалось ранее, менструальный цикл у 37 пациенток не нарушен. При объективном обследовании у 37 пациенток отмечена нормальная морфограмма, хорошо развиты ГЖ и вторичные половые признаки.

У всех пациенток проводили обследование до лечения и в большинстве случаев цитологически обнаружена ФКМ у 33 (89,1%). При УЗИ ГЖ у 13 (35,1%) пациенток определяли кистозные образования меньше 1 см в диаметре, локальное расширение у 32 (86,4%), снижение экзогенной ткани у 34 (91,8%), визуализировался интерстициальный отек у 28 (75,6%) пациенток. Проведенная маммография у всех 37 пациенток в 100% случаев диагностировано интенсивное диффузное неравномерное уплотнение структуры железистого треугольника.

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует, что клинические проявления мастопатии на фоне терапии торемифеном купируются.

В период лечения полную регрессию болевого синдрома наблюдали у 34 (91,8%) пациенток.

Целесообразно отметить, что у 26 (70,2%) положительный эффект – снижение болевого синдрома – был достигнут через 15–17 дней после лечения.

Умеренно выраженная масталгия имела место только у одной пациентки. При эхоскопическом, рентгенологическом исследовании эффективности торемифена был выявлен положительный эффект более чем у 92% пациенток.

По данным маммографии, частичный регресс диффузной мастопатии после проведенной терапии установлен у 23 (62,1%) пациенток. Стабилизация процесса отмечена у 12 (32,4%) пациенток. Полный регресс был подтвержден у 4 (10,8%).

Неполный эффект от лечения торемифена по данным маммографии, зарегистрирован у 1 пациентки. Это, возможно, объяснимо тем, что пациентка нерегулярно принимала торемифен.

Необходимо отметить хорошую переносимость препарата. Побочных эффектов у пациенток не отмечалось.

ВЫВОДЫ

В целом результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными в различных клиниках, и доказывают хорошую эффективность применения торемифена в терапии диффузной мастопатии при хорошей переносимости лечения [10].

Торемифен является препаратом выбора для лечения следующих пациенток:

- * с множественными мелкими очагами фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ);
- * при аденоме грудной железы;
- * при проведении предоперационной подготовки к удалению крупных кист с целью уменьшения объема операции.

Для проведения предоперационной подготовки рекомендован курс лечения по 20 мг/сут в течение 3 мес с последующим контролем УЗИ [18].

Лікування пацієнок з дифузними формами фіброзно-кістозної мастопатії, обтяженої спадковою онкологічною патологією

П.М. Веропотвелян, Т.Т. Наритнік, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська, І.В. Степанович, Ю.С. Погуляй

Treatment of patients with diffuse forms of fibrocystic mastopathy, family history of cancer with pathology

P.N. Veropotvelyan, T.T. Narytnik, M.P. Veropotvelyan, J.I. Guzhevskaya, I.V. Stepanovich, Y.S. Pogulyay, I. V. Guzhevskaya

У статті представлена значна кількість публікацій та власні дослідження. Сучасні дослідження та прогрес науки у вивченні геному людини роблять все більш значущою оцінку різних генетичних параметрів при захворюванні грудних залоз, пов'язаних зі спадковою онкологічною патологією.

Препарат тореміфен значною мірою зменшує набряк грудних залоз, знижує больові відчуття, сприяє зворотному розвитку дегенеративних змін тканин грудної залози.

Таким чином, проведений нами аналіз результатів багатьох публікацій і власних досліджень дозволяють рекомендувати препарат тореміфен в комплексній терапії дифузних мастопатій.

Ключові слова: *груди залоза, фіброзно-кістозна мастопатія.*

The article presents a huge number of publications and own research. Modern research and advances in the study of the human genome make more meaningful assessment of the various genetic parameters in breast disease associated with hereditary cancer.

Preparation toremifene greatly reduces swelling of breast, reduces pain, promotes regression of degenerative changes of the breast tissue. Thus, our analysis of the results of numerous publications and own research allow us to recommend the drug toremifene in the complex therapy of diffuse mastopathy.

Key words: *breast, fibrocystic breast disease.*

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Наритнік Татьяна Теодоровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 547-33-66. E-mail: naritniktt@bigmir.net

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Степанович Ирина Владимировна – врач онколог-маммолог высшей категории онкодиспансера, г. Кривой Рог

Погуляй Юлия Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Radzinsky V.E., Ordityants I.M., Maslennikov M.N., Pavlova E.A., Kardanova V.V. The possibility of a combination therapy of uterine fibroids and benign mammary dysplasia //Obstetrics and Gynecology. 2013; 4: 44–47.
- Dragoslava Zivadinovic, Cheryl S. Watson. Membrane estrogen receptor-alpha levels predict estrogen-induced ERK 1/2 activation in MCF-7 cells //Breast Cancer Res. – 2005. – Vol. 7. – R.130–114.
- Запорожан В.Н., Бугайцов С.Г., Лукьяненко И.И., Бондар С.В. Опыт применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона препарата Бусерин-депо при лечении женщин репродуктивного возраста с гормонозависимым раком молочной железы //Здоровье женщины, 2008, № 4 (36). – С. 208–210.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А., Степанович И.В. Влияние пролактина на состояние молочной железы //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 3/1 (43). – С. 29–37.
- Отчет МЗ Украины 2012 год. P0700136 «Структура онкологической заболеваемости женщин».
- Artamonov V.V., Lubchenko L.N., Nemtsov M.V., Zaletaev D.V. Unfavorable ecology and molecular diagnostic systems prospective high risk of developing cancer (for example, breast cancer) //Russian doctor in 2004; 4: 37–54.
- Веропотвелян П.М., Гужевська І.В., Веропотвелян М.П., Наритнік Т.Т. Профілактика та лікування доброякісних захворювань молочних залоз в репродуктивному віці //ПАГ, 2013, № 6 (76). – С. 77–84.
- Radzinsky V.E., Ordityants I.M., Maslennikov M.N., Pavlova E.A., Kardanova V.V. The possibility of a combination therapy of uterine fibroids and benign mammary dysplasia//Obstetrics and gynecology. – 2013. – № 4. – S. 44–48.
- Kogan I.Y. Fibrocystic breast changes (breast) and hormonal contraception Коган И.Ю. // Russian Gazette obstetrician-gynecologist. – 2009. – № 3 (Volume 9). - S. 35–40.
- Zulkarnaeva E.T. Clinical experience in using fareston (toremifene) in therapy for diffuse mastopathies // Rossiysky vestnik akushera-ginekologa 2008; 5: 59–60.
- Lawson J.S., Field A.S., Tran D.D., Houssami N. Hormone replacement therapy use dramatically increases breast oestrogen receptor expression in obese postmenopausal women. Breast Cancer Res 2001; 3: 342–345.
- Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии. Медлайн-Экспресс. 2008; 5: 10–17.
- Веропотвелян Н.П., Веропотвелян П.Н., Сухина Т.В., Рябоконт С.Н. Заболевания молочных желез, связанные с наследственной онкопатологией //Здоровье женщины. – 2009. – № 5 (41). – С. 204–2012.
- Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Non-immediate gynecology, Moscow – 2005.
- Жилка Н.Я., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Сухина Т.В. Гормональные спектры фиброзно-кистозной мастопатии и эффективность их лечения растительными онкопротекторами //ПАГ. – 2006. - № 6. – С. 79-90.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Сидак А.Е., Степанович И.В., Кравец О.М. Развитие молочных желез у юных-молодых женщин и лечение фиброзно-кистозной мастопатии //Жіночий лікар. – 2010. – № 4 (30). – С. 46–50.
- Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.Н. Коррекция гиперпролактинемии в комплексном лечении гиперплазии эндометрия //Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2 (10).
- Веропотвелян П.М., Дерев'янка Л.І., Веропотвелян М.П., Горук П.С. Дисгормональна гіперплазія молочних залоз у жінок репродуктивного віку з вторинною аменореєю //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 92-96.
- Рожкова Н.И., Меских Е.В. Мастодинон: возможности применения при различных формах мастопатии //Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 4: 46–47.

Статья поступила в редакцию 06.04.2015

Профілактика післяопераційного спайкоутворення

В.М. Запорожан, А.Г. Волянська, В.Г. Марічереда, І.З. Гладчук, Н.М. Рожковська

Одеський національний медичний університет

Під наглядом знаходилися 650 безплідних пацієнток із спайковим процесом органів малого таза, які перенесли операції на органах черевної порожнини і малого таза. Втручання виконували за загальноприйнятою методикою з використанням електрохірургічної техніки у 335 хворих (І група) і у 315 пацієнток – ультразвуковий скальпель (ІІ група). Були відокремлені ІА (n=170) і ІА підгрупи (n=160), в яких був призначений доксициклін за схемою 100 мг 2 рази на добу 10 днів. У ІБ (n=165) і ІБ (n=155) підгрупах інтраопераційно застосовували цефалоспорины. Контроль лікування оцінювали за відновленням репродуктивної функції та за результатами повторних операцій.

У 130 хворих із спайковим процесом визначали носійство поліморфних алелів генів *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* та *COL2A1/6846c>A*. Матеріалом для молекулярно-генетичного аналізу служила ДНК, виділена з букальних клітин методом Деллапорта.

У пацієнток, схильних до спайкоутворення, профілактика післяопераційного спайкового процесу повинна включати прецизійну ендохірургічну техніку оперування, з використанням переважно ультразвукового скальпеля і призначенням доксицикліну (100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів) у післяопераційний період. Ефективність доксицикліну не залежить від мутацій, тому його можна рекомендувати для профілактики спайкоутворення.

При виявленні носійства патологічних алелів генів *MMP1/-1607insG*, *COL2A1/6846c>A*, *VEGFA/C634G* у безплідних пацієнток зі спайковим процесом органів малого таза III–IV стадії слід рекомендувати використання допоміжних репродуктивних технологій навіть за відсутності трубно-оцлозії, без проходження етапу відновлення репродуктивної функції у природному циклі.

Ключові слова: спайковий процес, безпліддя, ендохірургічне лікування, поліморфні алелі генів.

Сучасна ендохірургічна техніка дає можливість виконання оперативних втручань з мінімальною хірургічною агресією, зокрема за допомогою більш небезпечних видів енергії, а саме електрокоагуляція, ультразвук, лазер [1].

Поєднане застосування сучасних хірургічних технологій та фармакологічних антиадгезивних засобів (фармакологічних агентів і бар'єрних ад'ювантів прямо або побічно діючих на ангиогенез) має сприяти зниженню частоти післяопераційного спайкоутворення [2].

Окремі дослідження присвячені клінічному оцінюванню протиспайкової ефективності фармакологічних препаратів (відновлення фертильності, зниження вираженості синдрому хронічного тазового болю (СХТБ), особливості виконання повторних оперативних втручань). Наприклад, є повідомлення, що доксициклін блокує металопроїназу матриксу (ферменти, що каталізують деградацію колагену і протеогліканів) і таким чином порушує процеси формування постхірургічних спайок, але остаточної даних недостатньо [3].

Крім того, актуальним є пошук специфічних маркерів, які можуть бути застосовані на доопераційному етапі для формування групи ризику пацієнтів, схильних до спайкоутворення, що дозволить оптимізувати профілактичні інтраопераційні заходи. До таких маркерів можуть належати фактори нео-

ангіогенезу, процесу, що має провідну роль у формуванні постхірургічного спайкоутворення [1, 2]. Маркером прогнозу можливого постхірургічного спайкоутворення може бути наявність поліморфізмів генів *VEGF*, *COL2A1*, *MMP1* [4–6].

Мета дослідження: оцінка профілактики післяопераційного спайкоутворення після використання різних типів енергій при ендохірургічному лікуванні з урахуванням носійства поліморфних алелів генів *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* та *COL2A1/6846c>A*.

Під спостереженням перебували 650 пацієнток із безпліддям зі спайковим процесом органів малого таза, які перенесли операції на органах малого таза

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До проспективного когортного дослідження ввійшли 674 жінки, що були під спостереженням у 2011–2014 рр. Основну групу склали 650 пацієнток зі спайковим процесом органів малого таза. До контрольної групи ввійшли 24 здорові жінки без спайкового процесу, яким уперше виконували ургентні операції (апоплексія яєчника). Втручання виконували за загальноприйнятою методикою, з використанням електрохірургічної техніки у 335 хворих (І група) і у 315 жінок – ультразвуковий скальпель (ІІ група). У межах цих груп були відокремлені ІА (n=170) та ІА підгрупи (n=160), в яких був призначений доксициклін за схемою 100 мг 2 рази на добу 10 днів. У ІБ (n=165) та ІБ (n=155) підгрупах інтраопераційно застосовували цефалоспорины.

Контроль лікування оцінювали за відновленням репродуктивної функції та за результатами повторних операцій [2].

Усі пацієнтки були обстежені відповідно до вимог чинних клінічних протоколів, регламентованих наказами МОЗ України [7]. Усім пацієнткам була виконана оперативна лапароскопія за загальноприйнятою методикою [8]. Ступінь тяжкості спайкового процесу оцінювали інтраопераційно відповідно до класифікації J. Hulka (1991) [2].

Безсудинні спайки розрізали ножицями, одночасно використовуючи монополярну коагуляцію. При васкуляризованих спайках з метою попередження кровотечі перед роз'єднанням попередньо порціонно необхідно було застосувати біполярну коагуляцію. Усім пацієнткам виконували оптимальний обсяг оперативного втручання: сальпінгооваріолізис, адгезіолізис, резекцію яєчника, фімбріопластику, сальпінгостомію.

У більшості випадків операції були технічно складними у зв'язку з наявністю спайкового процесу, обмеженням рухливості органів малого таза.

Повторну лапароскопію (n=239) виконували за наступними показаннями: позаматкова вагітність (n=42; 12,1%), апоплексія яєчника (n=38; 15,8%), міома матки (n=56; 23,4%), безпліддя (n=42; 17,6%), кесарів розтин (n=61; 25,5%). Під час кесарева розтину також оцінювали спайковий процес після проведеного лікування.

Носійство поліморфних алелів *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* та *COL2A1/6846c>A* визначали у 130 пацієнток із безпліддям та спайковим процесом органів малого таза, що мали в анамнезі операції на органах черевної порожнини та малого таза, а також у 24 жінок з контрольної групи. Матеріалом для аналізу була ДНК, виділе-

Порівняльна характеристика обстежених хворих, абс. число (%)

Показники	Групи хворих				p
	IA (n=170)	IB (n=165)	IIA (n=160)	IIБ (n=155)	
Середній вік хворих, роки, M ± m	33,2±2,1	33,1±2,1	32,9±2,2	33,2±2,1	0,876
Біль внизу живота	79 (46,5)	80 (48,5)	68 (42,5)	73(47,1)	
Безпліддя первинне	41 (24,1)	36 (21,8)	35 (21,9)	36(23,2)	
вторинне	52 (30,6)	50 (30,3)	49 (30,6)	49(31,6)	
Стадія спайкового процесу (згідно з класифікацією Nulka, 1991 р.)					
I	38 (22,3)	36 (21,8)	35 (21,9)	36 (23,2)	
II	52 (30,6)	50 (30,3)	49 (30,6)	49 (31,6)	
III	41 (24,1)	41 (24,8)	40 (25,0)	38 (24,5)	
IV	39 (22,9)	38 (23,0)	36 (22,5)	32 (20,6)	
Локалізація спайкового процесу:					
чепець – передня черевна стінка	141 (82,3)	136 (82,4)	133 (83,1)	130 (83,9)	
маткова труба – кишка	90 (52,9)	87 (52,7)	84 (50,9)	79 (50,9)	
маткова труба – яєчник	162 (95,3)	155 (93,9)	148 (89,7)	145 (93,5)	
з них, з лівого боку	124 (72,9)	116 (70,3)	112 (67,9)	108 (69,7)	
Облітерація дугласового простору	54 (31,7)	52 (31,5)	50 (31,2)	49 (31,6)	
Серозоцеле	106 (62,3)	98 (59,4)	92 (57,5)	89 (57,4)	
Дистальна трубна оклюзія:					
двобічна	85 (50,0)	82 (49,7)	79 (49,4)	75 (48,4)	
однобічна	56 (32,9)	52 (31,5)	47 (29,4)	45 (29,0)	
Тривалість операції, хв, M±m	87,2±8,1	85,2±8,3	85,1±7,9	86,2±8,0	0,354
Об'єм крововтрати, мл, M±m	65,1±4,1	70,2±5,1	65,5±4,4	65,2±3,1	0,268
Перебування в стаціонарі, ліжко/день, M±m	4,5±0,3	4,2±0,1	4,1±0,4	4,2±0,2	0,182

Таблиця 2

Результати проведеного лікування безплідних пацієнток зі спайковим процесом органів малого таза, абс. число (%)

Показники	Клінічні групи				Всього (n=348)
	IA (n=93)	IB (n=86)	IIA (n=84)	IIБ (n=85)	
Повторні операції:	57 (61,3)	68 (79,1)	49 (58,3)	65 (76,5)	239 (68,7)
стадія спайкового процесу (згідно з класифікацією Nulka, 1991 р.)					
• I-II	41 (71,9)	42 (61,7)	38 (77,5)	44 (67,7)	165 (69,0)
• III-IV	16 (28,1)	26 (38,2)	11 (22,4)	21 (32,3)	74 (30,9)
Кількість вагітностей,	44 (47,3)	32 (37,2)	43 (51,2)	32 (37,6)	151 (43,4)
• з них позаматкових	8 (8,6)	14 (16,2)	8 (9,5)	12 (14,2)	42 (27,8)
Кількість вагітностей серед безплідних пацієнток із спайковим процесом III-IV стадії,	14 (15,0)	5 (5,8)	16 (19,0)	11 (12,9)	46 (13,2)
• з них позаматкових	3 (21,4)	3 (60,0)	3 (18,7)	6 (54,5)	15 (32,6)

на з букальних клітин методом Деллапорта [9]. Генотипування поліморфізмів *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* та *COL2A1/6846C>A* проводили методом алейспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох епендорфах для нормального і мутантного варіанта гена в 20 мкл буферного розчину, 100 нм кожного олигонуклеотидного праймера (реагенти фірми НПО «Литех» (Росія) та 100–150 нг ДНК.

ПЛР проводили на ампліфікаторі BIO-RAD (США). Розділення продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2% агарозному гелі, приготованому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE). Маркер молекулярної маси ДНК рUC19 : Msp1. Агарозний гель забарвлювали бромистим етидієм і візуалізували в ультрафіолетовому світлі, що проходить.

Статистичне оброблення проводили з використанням методів дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення R 3.11 (мови та оточення для статистичних обчислень і графіки) [10–12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основна та контрольна групи були співставними за віком (33,1±2,3; 30,7±2,5, p<0,05). Наявність постійного або співставного болю в животі відзначали 300 (46,1%) обстежених хворих. Запальні захворювання внутрішніх жіночих статевих органів мали місце у 284 (43,7%). Первинне безпліддя було у 77 (22,9%) жінок в I групі та у 71 (22,5%) – в II групі, вторинне – у 102 (30,4%) та у 98 (31,1%) відповідно (p<0,05) (табл. 1).

Оперативні втручання в анамнезі були у всіх обстежених пацієнток основної групи: трубна вагітність – 200 (30,8%), апоплексія яєчника – 125 (19,2%), міома матки – 160 (24,6%), доброякісні новоутворення яєчника – 145 (22,3%), гострий апендицит – 80 (12,3%). Операції виконували лапаротомним доступом у 200 (30,8%), лапароскопічним – у 450 (69,2%) пацієнток.

Під час лапароскопії було встановлено спайковий процес органів малого таза I стадії у 145 (22,3%) пацієнток, II – у 200 (30,8%), III – у 160 (24,6%), IV – у 145 (22,3%) випад-

ках. Переважне розташування спайкового процесу було таким: чепець – передня черевна стінка у 540 (83,1%), маткова труба – кишка у 340 (52,3%), маткова труба – яєчник у 610 (93,8%), з них – з лівого боку 460 (75,4%). При дослідженні особливостей та характеру спайкового процесу спайки були з вираженою васкуляризацією, з нечіткою межею між нормальними та патологічними тканинами у 90 (13,8%) хворих. Облітерація дугласового простору була виявлена у 205 (31,5%) пацієнток, серозоцеле – у 385 (59,2%) хворих (див. табл. 1).

Спайки, які не порушували нормальну анатомію тазових органів мали 180 (27,7%) хворих. У всіх безплідних хворих із післяопераційними спайками, порушена анатомія органів малого таза, зокрема придатків матки. Двобічна дистальна трубна оклюзія була визначена у 321 (49,3%) випадку, одностороння оклюзія – у 200 (30,8%).

Із 345 пацієнток із I–II стадією 80 (12,3%) пацієнток перенесли лапаротомію. У свою чергу серед хворих з III–IV стадією (n=305) спайкового процесу 95 (31,1%) пацієнток мали в анамнезі ендокхірургічні операції. Стадія спайкового процесу не завжди залежить від типу оперативного доступу (лапароскопія або лапаротомія), перенесеного в анамнезі.

Протягом 12 міс спостереження з 348 безплідних пацієнток із спайковим процесом вагітність настала у IA підгрупі – у 44 (47,3%) жінок, з них позаматкова – у 8 (8,6%); у IB підгрупі – у 32 (37,2%) та у 14 (16,2%); у IIA підгрупі – у 43 (51,2%) та у 8 (9,5%); у IIB підгрупі – у 32 (37,6%) та у 12 (14,2%), відповідно (табл. 2). Серед жінок із безпліддям та спайковим процесом III–IV стадії вагітність настала у 46 (13,2%), з них позаматкова вагітність була у кожному третьому випадку.

При використанні доксицикліну збільшуються шанси настання вагітності в 1,616 разу (ВШ; 95% ДІ: 1,054–2,478). Також знижуються шанси виникнення позаматкової вагітності (ВШ = 0,329; 95% ДІ: 0,158–0,688), що більш виражено в I групі, де був використаний ультразвуковий скальпель (ВШ 0,286; 95% ДІ: 0,101–0,860). У II групі ВШ було статистично мало значущим (p=0,0716; ВШ 0,381; 95% ДІ: 0,133–1,088).

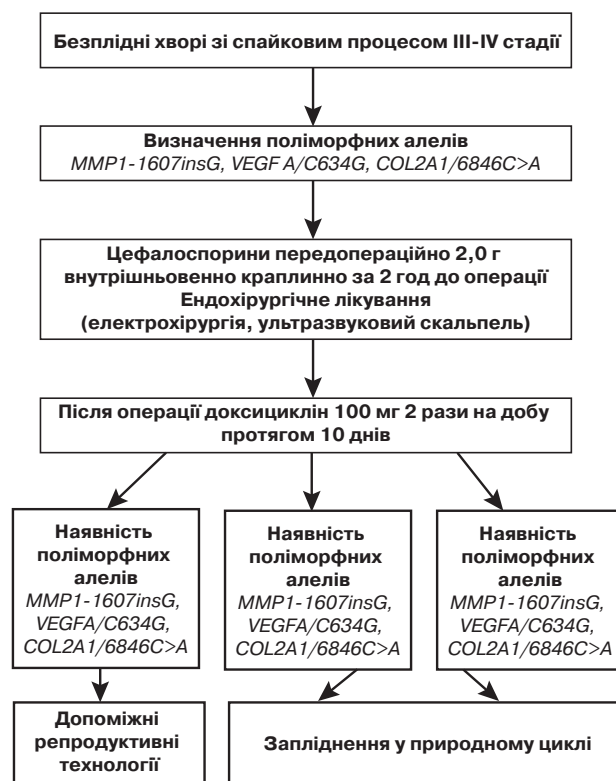
Аналіз репродуктивних результатів серед хворих зі спайковим процесом III–IV стадії показав, що в IA та IIA підгрупах використання доксицикліну покращує шанси настання вагітності (ВШ 1,979; 95% ДІ: 1,029–3,806). При цьому результати I групи (ВШ 3,139; 95% ДІ: 1,073–9,186) були значно кращими, ніж у II групі (ВШ 1,43; 95% ДІ: 0,613–3,338), де шанси настання вагітності статистично не відрізнялись (p=0,408).

Використання доксицикліну у хворих зі спайковим процесом III–IV стадії знижувало шанси позаматкової імплантації плодового яйця серед жінок, що завагітніли (ВШ 0,680; 95% ДІ: 0,051–0,737).

Загалом, значних відмінностей застосування різних типів оперативної енергії за показниками, що досліджувались, помічено не було.

Поширеність спайкового процесу у прооперованих пацієнток оцінювали при проведенні повторної лапароскопії або під час кесарева розтину. Після попереднього застосування ультразвукового скальпеля мали місце поодинокі безсудинні спайки у хворих із поширеним спайковим процесом під час першої лапароскопії. В обох групах зменшилась кількість хворих з тяжким спайковим процесом III–IV стадії: 42 (12,5%) – у I групі та 32 (10,2%) – у II групі. Призначення доксицикліну також сприяло зниженню частоти спайкового процесу III–IV стадії: 16 (28,1%) – у IA, 26 (38,2%) – у IB, 11 (22,4%) – у IIA, 21 (32,3%) – у IIB підгрупах.

Носійство аляля 2G *MMP1* в гетерозиготній формі (1G/2G – 1607) було виявлено у 124 (95,4%) пацієнток



Алгоритм ведення безплідних хворих зі спайковим процесом III-IV стадії

спайковим процесом органів малого таза. В контрольній групі у 6 (25%) практично здорових жінок виявлено носійство гомозиготного генотипу *MMP1* (1G/1G – 1607). Аналіз поліморфізму гена *MMP1*/-1607insG у зв'язку зі спайкоутворенням виявив між досліджуваними ознаками прямий кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції Спірмена – $\rho=0,6$).

Носіями мутантного аляля гена колагену другого типу альфа-1 *COL2A1/6846C>A* була 51 (39,2%) обстежена пацієнтка і 6 (25%) – в контрольній групі з величиною відношення шансів (ВШ) = 2,1 (95%ДІ: 0,44–9,87). Результати дослідження підтверджують наявність істотного зв'язку поліморфізму гена *COL2A1/6846C>A* за A/A і C/A-генотипами з ризиком розвитку спайкового процесу як результат можливого порушення процесів колагеноутворення [5]. Комбінація поліморфних варіантів генів *MMP1*- 1607insG та *COL2A1/6846C>A* мала місце в 41 (31,5%) випадку.

Носійство мутантного аляля G-634C гена *VEGF* у обстежених пацієнток було виявлено у 42 (32,3%) випадках. При дослідженні впливу поліморфізму G-634C гена *VEGF* на ризик розвитку спайкової хвороби коефіцієнт кореляції Спірмена (с) склав -0,36. Зв'язок між досліджуваними ознаками був зворотним, щільність (сила) зв'язку за шкалою Чеддока – помітна. Статистично значущих відмінностей з групою здорових осіб не виявлено. ВШ становило 0,75 (95% ДІ: 0,16–3,56). Отримані результати свідчать про зворотний зв'язок між геном *VEGFA* та спайковим процесом, що може свідчити про можливу протективну роль мутантного аляля G-634C у спайкоутворенні.

Комбінація поліморфізму генів *MMP1*/-1607insG, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA*/C-634G серед пацієнток з операціями в анамнезі мала місце у 14 (10,8%) випадках. Привертає увагу той факт, що спайковий процес був у вигляді поодиноких не васкуляризованих адгезій.

Розрахункові значення коефіцієнтів кореляції Спірмена *MMP1* (0,6), *COL2A1* (0,4) і *VEGF* (-0,36) можуть свідчити про те, що зазначені гени входять до генної сітки, яка бере участь у спайкоутворенні у ролі допоміжних генів, так званих генів модифікаторів, що підтверджується результатами аналізу міжгенної взаємодії за програмою GeneMANIA. Згідно із статистичним обробленням програми найбільш значущими процесами, які виникають в результаті взаємодії зазначених генів, є «організація екстрацелюлярної структури» (14/291), «організація екстрацелюлярного матриксу» (14/290), «катаболітичні процеси колагену» (10/65), «васкулярний ендотеліальний ріст» (8/37) [13]. Отже, отримані дані підтверджують наявність суттєвого зв'язку полі-морфізму генів *MMP1-1607insG*, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA/C634G* з ризиком розвитку спайкового процесу.

Тому, при виявленні носійства патологічних алелів генів *MMP1/-1607 insG*, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA/C634G* у безплідних пацієнток зі спайковим процесом органів малого таза III–IV стадії слід рекомендувати застосування допоміжних репродуктивних технологій навіть за відсутності трубної оклюзії, без проходження етапу відновлення репродуктивної функції у природному циклі (малюнок).

Профилактика послеоперационного спайкообразования

В.Н. Запорожан, А.Г. Волянская, В.Г. Маричереда, И.З. Гладчук, Н.Н. Рожковская

Под наблюдением находились 650 бесплодных пациенток со спаечным процессом органов малого таза, которые перенесли операции на органах брюшной полости и малого таза. Вмешательства выполняли по общепринятой методике с использованием электрохирургической техники у 335 больных (I группа) и у 315 пациенток – ультразвуковой скальпель (II группа). Были выделены IA (n=170) и IIA группы (n=160), которым был назначен доксицилин по схеме 100 мг 2 раза в сутки 10 дней. В IB (n=165) и IIB (n=155) группах интраоперационно использовали цефалоспорины. Контроль лечения оценивали по восстановлению репродуктивной функции и по результатам повторных операций.

У 130 больных со спаечным процессом изучали носительство полиморфных аллелей генов *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* и *COL2A1/6846C>A*. Материалом для молекулярно-генетического анализа служила ДНК, выделенная из буккальных клеток методом Деллапорта.

У пациенток, склонных к спайкообразованию профилактика послеоперационного спаечного процесса должна включать прецизионную эндохирургическую технику оперирования, с использованием преимущественно ультразвукового скальпеля и назначением доксицилина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) в послеоперационный период. Эффективность доксицилина не зависит от мутаций, потому его можно рекомендовать для профилактики спайкообразования. При выявлении носительства патологических аллелей генов *MMP1-1607 insG*, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA/C634G* у бесплодных пациенток со спаечным процессом органов малого таза III–IV стадии следует рекомендовать использование вспомогательных репродуктивных технологий даже при отсутствии трубной оклюзии, без прохождения этапа восстановления репродуктивной функции в естественном цикле.

Ключевые слова: спаечный процесс, бесплодие, эндохирургическое лечение, полиморфные аллели генов.

Сведения об авторах

Запорожан Валерий Николаевич – кафедра акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета, 65000, г. Одесса, ул. Пастера, 7

Волянская Алла Георгиевна – кафедра акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета, 65000, г. Одесса, ул. Пастера, 7; тел.: (048) 798-41-12

Гладчук Игорь Зиновьевич – кафедра акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета, 65000, г. Одесса, ул. Пастера, 7

Маричереда Валерия Геннадиевна – кафедра акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета, 65000, г. Одесса, ул. Пастера, 7

Рожковская Наталья Николаевна – кафедра акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета, 65000, г. Одесса, ул. Пастера, 7

ВИСНОВКИ

1. При використанні доксицикліну збільшуються шанси настання вагітності в 1,616 разу (ВШ; 95% ДІ: 1,054–2,478). Також, знижуються шанси виникнення позаматкової вагітності (ВШ = 0,329; 95% ДІ: 0,158–0,688), що більш виражено в I групі, де був використаний ультразвуковий скальпель.

2. У пацієнток зі схильністю до спайкоутворення профілактика післяопераційного спайкового процесу повинна включати прецизійну ендохірургічну техніку оперування, з використанням переважно ультразвукового скальпеля та призначенням доксицикліну (100 мг двічі на добу протягом 10 днів) на післяопераційному етапі.

3. При виявленні носійства патологічних алелів генів *MMP1/-1607insG*, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA/C634G* у безплідних пацієнток зі спайковим процесом органів малого таза III–IV стадії слід рекомендувати застосування допоміжних репродуктивних технологій навіть за відсутності трубної оклюзії, без проходження етапу відновлення репродуктивної функції у природному циклі.

Prevention of postoperative adhesion formation

V. Zaporozhan, A. Volyanska, V. Marichereda, I. Gladchuk, N. Rozhkovska

The aim of this study was to assess the prevention of postoperative adhesion formation after using various types of energy at endosurgical treatment based carrier polymorphic alleles of genes *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* та *COL2A1/6846C>A*

650 patients with advanced pelvic adhesions after operations on abdominal or pelvic organs were selected for study. All patients were divided into two groups according to type of energy was used during operation: conventional electrosurgical instruments were used in 335 patients (group 1), ultrasonic scalpel was used in 315 cases (group 2). Both groups were further divided into two subgroups according to antibiotic used after surgery. Patients in subgroups IA (n=170) and IIA (n=160), received doxycycline 100 mg BDS for 10 days. Subgroupes IB (n=165) та IIB (n=155) only received cephalosporin during operation. DNA was isolated from buccal cells by Dellaport method. Molecular genetic analysis was carried to study *MMR1-1607insG*, *VEGFA/C634G* and *COL2A1/6846C>A* gene polymorphisms in patients enrolled into trial. Treatment results were evaluated by reproductive function restoration and results of repeated operations.

Detection of heterozygous polymorphism 1607 insG of gene *MMR1* in infertile patients indicates a high probability of adhesion formation, the relative risk of the presence of adhesions.

Patients with risk of postoperative adhesion formation adhesions treatment should include precise endosurgical technique with an ultrasonic scalpel and admission of doxycycline (100 mg twice daily for 10 days) after operation.

If patients with infertility with adhesive process have pathological alleles of genes *MMP1/-1607 insG*, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA/C634G* should be encouraged to use assisted reproductive technologies, even in the absence of tubal occlusion, without passing the recovery phase of the reproductive function in the natural cycle.

Key words: adhesions, infertility, endosurgical treatment, *MMP1*, *VEGF*, *COL2A1*.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Zaporozhan V.M., Gladchuk I.Z., Rozhkovska N.M., Volyanska A.G., Kozhakov V.L. New technologies in surgical treatment of deep infiltrative and superficial peritoneal endometriosis – Reproductive endocrinology 2014; 2 (16): 7–9.
2. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. Tazovije peritonealniye spaiki: etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika [Pelvic peritoneal adhesions: ethiology, pathogenesis, diagnostics, prevention] – М.: ООО «Izdatelstvo «Medicinskoje informacionnoe agentstvo», 2013. – 168 p.
3. Volyanska A.G., Olynik N.M., Sivokoniuk O.V., Danilenko A.I. Pathomorphology of adhesive diseases is at the terms of introduction of doxycycline. Ukrainiy medichniy almanach 2013; Том 13, № 3 (addition): 167.
4. Laschke M.W. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions / M.W. Laschke, A. Elitzsch, B. Vollmar, P. Vajkoczy, M.D. Menger // Human Reproduction, 2006. – V. 21, № 1. – P. 262–268.
5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Кадурина Т.И. – СПб.: «Невский диалект», 2000. – 321 с.
6. Saed GM, Diamond MP. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004; 11(3): 307–314.
7. Nakaz MOZ Ukraine № 417, 15. 07. 2011.
8. Zaporozhan V.M. Operativna gynecologiya [Operative gynecology] Odessa: Odessa State Medical University, 2006: 120–134.
9. Dellaporta S.L., Wood J., Hicks J.B. A Plant DNA Mini Preparation: Version II. Plant Mol. Biol. Rep., 1983. – V. 1: 19–21.
10. <http://medstatistic.ru/articles/StatMethodsInClinics.pdf> Romyancev P.O., Saenko V.A., Romyancev U.V., Chekin S.Y. Statistical methods of analysis are in clinical practice. Part of I. Unidimensional statistical analysis. Problemi endocrinology, 2009. – T. 55, № 5. – 48–55.
11. <http://medstatistic.ru/articles/StatMethodsInClinics.pdf> Romyancev P.O., Saenko V.A., Romyancev U.V., Chekin S.Y. Statistical methods of analysis are in clinical practice. Part of II. Analysis of survival ability and multidimensional statistics. Problemi endocrinology, 2009. – T. 55, № 6: 48–56.
12. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Online]. Vienna, Austria, 2014. URL: <http://www.r-project.org>.
13. <http://www.genemania.org>

Статья поступила в редакцию 26.08.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЛЕГКИЙ «ПЕРЕКУС» ПРЯМО В РОДЗАЛЕ БУДУЩИМ МАТЕРЯМ НЕ ПОВРЕДИТ

Строгий запрет на еду и питье для рожениц был связан с тем, что пища и жидкость могли попасть в органы дыхания - аспирация желудочного содержимого в дыхательные пути, может закончиться трагически, особенно если по тем или иным причинам возникает необходимость применения масочного наркоза.

Однако появление в родильных залах эпидурального и других видов наркоза, не предполагающих использование масок, а также внедрение в акушерскую практику современных методов ведения родов сделали опасность аспирации неактуальной.

Так, например, в такой огромной стране как США за период с 2005 под 2013 год был зарегистрирован всего один случай аспирации у роженицы.

С другой стороны, схватки, которые могут длиться даже при полном отсутствии осложнений по 10-12 часов, являются огромной физической нагрузкой на организм женщины, который и без того изрядно "устал" в течение предыдущих 9 месяцев.

Поэтому канадские исследователи считают, что акушеры, руководствуясь оценкой состояния роженицы, вполне могут позволить ей принять пищу в период схваток.

Ученые из Мемориального университета Ньюфаундленда в городе Сент-Джонс (Memorial University, St. John's, Newfoundland) провели анализ результатов 385 научных исследований посвященных осложнениям родовой деятельности - все статьи были опубликованы в период с 1990 по 2014 год.

Они пришли к выводу, что соблюдение старого незыблемого прави-

ла табу на еду у рожениц уже утратило свое значение.

"Анестезиологи и акушеры должны оценивать риск развития аспирации у каждой больной индивидуально. Если такой риск определен как низкий, роженице вполне может быть позволен прием небольшого количества пищи, что не должно вызывать проблемы с пищеварением. Это поможет значительно укрепить силы будущей матери, которые истощены несколькими часами схваток", - указывают авторы этого исследования.

В крайнем случае будущая мать может пополнить запасы энергии в своем организме с помощью специальных питательных напитков, которые используются спортсменами.

Источник: www.health-ua.org

Возможности комплексного биорегуляционного препарата Вибуркол в акушерско-гинекологической практике

Е.В. Рыбка

Украинская Академия Биологической Медицины

В статье представлен обзор ряда клинических исследований и рекомендаций МЗ Украины и России по применению препарата Вибуркол (суппозитории) в акушерско-гинекологической практике. Из обзора сделаны следующие выводы: применение комплексного биорегуляционного [1, 2] препарата Вибуркол позволяет: повысить эффективность и безопасность терапии в акушерстве (при угрозе прерывания беременности, профилактике преждевременных родов, дискоординации родовой деятельности, обезболивании родов) и в гинекологии (при хронических воспалительных заболеваний органов малого таза).

Ключевые слова: акушерско-гинекологическая практика, профилактика, эффективность, безопасность, Вибуркол, лечение.

Важнейшей задачей современного акушерства и гинекологии является охрана репродуктивного здоровья и снижение перинатальной заболеваемости. Одной из актуальных проблем в решении этой задачи является лекарственное обеспечение. Это связано с тем, что часть высокоэффективных лекарственных препаратов имеет ограничения в применении у женщин репродуктивного возраста и у беременных из-за потенциальной или доказанной способности вызвать эмбриотоксическое, тератогенное воздействие на развивающийся эмбрион/плод. Поэтому поиск дополнительных методов и препаратов, которые могут быть эффективно применены в комплексном лечении и будут безопасными для матери и плода, являются приоритетной задачей.

Одним из таких методов является патогенетический биорегуляционный подход [1, 2], использующий применение комплексных биорегуляционных препаратов (КБП). Патогенетическая биорегуляционная терапия имеет ряд важных преимуществ, позволяющих рекомендовать ее к широкому применению, в том числе в практике акушеров-гинекологов:

1. Тожество теоретической базы биорегуляционной терапии и современных научных взглядов на патогенез многих патологических состояний.
2. Совместимость КБП с другими лекарственными средствами.
3. Применение КБП не требует знания гомеопатии.
4. Четкий алгоритм составления схем позволяет врачу грамотно назначить лечение в отведенный временной период [3].

Одним из представителей КБП, широко применяемых в акушерско-гинекологической практике, являются свечи Вибуркол (производство компании «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ»).

Вибуркол оказывает спазмолитическое, седативное, обезболивающее, противовоспалительное действие. Спектр действия связан с комплексным составом препарата. Входя-

щая в состав Вибуркола аптечная ромашка повышает порог болевой чувствительности. Белладонна оказывает выраженный анальгетический эффект и спазмолитическое действие на шейку матки. Сладко-горький паслен обладает транквилизирующим действием, а подорожник – седативным эффектом. Анальгетическое действие обусловлено карбонатом кальция. А ветреница, оказывая регулирующее действие на нейровегетативную систему, является одним из наиболее действенных гомеопатических компонентов для обезболивания родов [9, 10]. Все указанные свойства компонентов являются перспективными для применения свечей Вибуркол в акушерско-гинекологической практике.

Таким образом, Вибуркол в существующей системе оказания акушерско-гинекологической помощи применяют при следующих клинических показаниях:

- угрожающий выкидыш в I триместре беременности [4, 8];
- подготовка шейки матки к родам или прерыванию беременности в поздних сроках [4];
- профилактика аномалий родовой деятельности [4, 9];
- обезболивание родов в I триместре беременности [4, 10];
- купирование боли при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) [13, 14].

Проведем обзор наработанного клинического опыта, отраженного в публикациях научно-клинических исследований и диссертационных работах, а также официальных рекомендаций МЗ Украины и России (информационных письмах и методических рекомендациях).

Угроза прерывания беременности

Одним из частых осложнений беременности I триместра является угроза ее прерывания. Существует много взглядов на тактику ведения женщины в этой ситуации. Подобная разноречивость мнений связана с полиэтиологичностью заболевания [5, 12]. В генезе угрожающего выкидыша в I триместре беременности участвуют психическая, нейроэндокринная, нейровегетативная и иммунная регулирующие системы [4]. Кроме того, существует целый ряд соматических заболеваний и состояний, имитирующих угрозу прерывания беременности. Довольно часто обострение колита, проявления мочекаменной болезни принимают за угрозу прерывания беременности. Кроме того, как известно, при растяжении связок по мере роста матки, при выходе матки из неправильного положения (hyperretroflexio – anteflexio) у некоторых женщин возникают болевые ощущения, которые расценивают как признак угрозы прерывания беременности. Все это ведет к необоснованному назначению целого ряда препаратов, которые не только не оказывают никакого реального воздействия, но и обладают побочными эффектами, способствуют развитию аллергии женщины, создают угрозу

тератогенеза [6, 7]. Поэтому особый интерес вызывают препараты, действующие на несколько патогенетических звеньев и одновременно обладающие хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности. Одним из оптимальных средств, близко соответствующих этим требованиям, являются свечи Вибуркол. Спазмолитическая активность Вибуркола позволяет снизить тонус матки у беременных, а седативное действие – улучшить психоэмоциональное состояние. При этом он хорошо переносится женщинами [4, 8].

Практические рекомендации: КБП Вибуркол назначают при угрозе прерывания беременности любой этиологии по 1 свече *per rectum* 1–3 раз в день в течение 11–20 дней. При необходимости курс может быть продлен [4, 8].

Профилактика аномалий родовой деятельности

Также проблема полипрагмазии и токсического воздействия лекарственных средств на беременную и плод актуальна в условиях нарушения сократительной деятельности матки (НСДМ) во время самопроизвольных родов.

Частота такого НСДМ, как дискоординация, колеблется от 5% до 15% и является одной из причин нарушений состояния плода и его интранатального поражения. А выраженные формы НСДМ (дискоординация 2–3-й степени, упорная слабость родовых сил) являются одной из лидирующих причин экстренного оперативного родоразрешения. В терапии данной патологии применяют различные группы препаратов (транквилоседативные, спазмолитики, наркотики, бета-миметики и др.). При этом использование этих препаратов в 15–20% наблюдений приводит к изменению характера нарушений сократительной деятельности матки в виде слабости родовых сил, что требует назначения тономоторных препаратов. В результате лекарственная нагрузка значительно повышается, что усугубляет состояние плода. Поэтому профилактика НСДМ имеет чрезвычайно важное значение. Именно от того, насколько рационально будет проведена профилактика этой патологии, зависит благоприятное завершение родов для новорожденного и матери. В связи с изложенным выше особую актуальность приобретают вопросы применения препаратов, обладающих минимальным отрицательным воздействием на организм беременной и плода с максимальным положительным эффектом.

Основными свойствами, которыми должны обладать препараты для профилактики НСДМ, являются: транквилоседативный эффект, спазмолитическое действие, анальгезия без угнетения сократительной деятельности матки и депрессивного действия на плод и новорожденного. Практически всеми этими свойствами обладает препарат Вибуркол.

Вибуркол является оптимальным средством системной профилактики НСДМ через ведущую систему регуляции с последующей и параллельной нормализацией нейровегетативной и метаболической систем, обеспечивающих физиологичность маточных сокращений, без отрицательного воздействия на плод [9].

Эффективность применения КБП Вибуркол с целью профилактики дискоординации родовой деятельности показана в клинических исследованиях.

Так, в исследование, которое проводили В.А. Крамарский и соавторы, были включены 52 беременные, входящие в группу риска по развитию дискоординации родовой деятельности вследствие осложненного акушерского анамнеза и повышенного тонуса нижнего сегмента перед родами и в прелиминарный период. Из них были сформированы 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 женщины, применявшие в конце беременности и во время родов свечи Вибуркол утром и вечером при появлении предвестников боли. При начавшейся родовой деятельности Вибуркол назначали каждые 3–4 ч. Во 2-й группе

(30 женщин) применяли спазмолитики (но-шпа, баралгин, свечи с папаверином) и β -миметики (гинипрал).

В результате, НСДМ в 1-й группе женщин имело место у 2 (9,1%), а во 2-й – у 7 (23,3%), то есть в 2,5 раза чаще. Оперативное родоразрешение имело место только у женщины из 2-й группы, при этом одной из причин операции было НСДМ – у 4 (13,3%).

Состояние новорожденных при рождении: в 1-й группе оценка по шкале Апгар составила $8,1 \pm 0,1$, во 2-й – $7,2 \pm 0,2$ балла. Во 2-й группе 3 новорожденных подверглись интенсивной терапии в связи с рождением в состоянии гипоксии (оценка по шкале Апгар $5,4 \pm 0,1$ балла). Перинатальных потерь в исследуемых группах не было.

Исследователи сделали заключение, что у беременных группы риска по развитию дискоординации родовой деятельности применение Вибуркола приводит к достоверному снижению НСДМ, снижению оперативной активности и улучшению состояния новорожденных [9].

Рекомендации по применению свечей Вибуркол изложены в методических рекомендациях МЗ России «Применение гомеопатического метода в акушерстве» под редакцией профессора, д-ра мед. наук И.Б. Манухина.

Практические рекомендации

При тенденции к развитию дискоординированной родовой деятельности свечи Вибуркол назначают *per rectum* каждые 2–3 ч на протяжении всего I периода и в течение второго периода до появления потуг [4].

Обезболивание родов

Еще одной из актуальных проблем в акушерстве является обезболивание родов. Именно от того, насколько рационально будет проведено анестезиологическое пособие, зависит в значительной степени благоприятное для матери и новорожденного завершение родов [8]. Это связано с двумя аспектами риска анестезии в акушерстве: для плода и для матери. Риск для плода зависит от проницаемости через плаценту лекарственных препаратов, используемых для обезболивания родов, от их способности вызывать респираторную депрессию, а также от индивидуальных токсических свойств лекарственных препаратов. Риск для матери, в первую очередь, определяется исходным состоянием ее сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем и состоянием крови (система гемостаза и др.). Соответственно, для достижения достаточной анальгезии в родах методы обезболивания должны соответствовать следующим требованиям: транквилизирующее действие; устранение нежелательных рефлекторных реакций у рожениц, являющихся часто следствием болевых проявлений во время схватки; анальгетическое действие; отсутствие угнетающего действия на моторную функцию матки, состояние внутриутробного плода и новорожденного [11].

Всеми приведенными свойствами обладают компоненты, входящие в состав КБП Вибуркол. Представляется важной и форма применения препарата Вибуркол – ректальные свечи, поскольку прямая кишка и матка имеют общую вегетативную иннервацию. Соответственно спазмолитический и другие эффекты будут быстрее реализоваться при ректальном способе введения препарата.

В этом разделе акушерской помощи также были проведены научно-клинические исследования по Вибурколу. Так, в своей работе «Эффективность гомеопатических свечей Вибуркол при обезболивании родов», выполненной на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института, И.В. Тираспольский с соавторами продемонстрировал эффективность свечей Вибуркол для обезболивания родов. В исследовании были включены 40 рожениц в возрасте от 18 до 35 лет

в сроке беременности от 33 до 41 нед. Из них 20 составили основную и 20 контрольную группу. С целью обезболивания роженицы основной группы получали ректальные свечи Вибуркол каждые 2–3 ч в зависимости от интенсивности болевых ощущений на протяжении всего первого и в начале второго периода родов до появления потуг. Роженицы контрольной группы получали но-шпу по 2 мл, баралгин по 5 мл (внутримышечно) в первый период родов 1–2 раза.

Анальгетический эффект отметили все пациентки основной (100%) и 11 контрольной (55%) группы. Седативный эффект наблюдали у 12 пациенток основной (60%) и ни у одной пациентки контрольной группы (0%). Объективно отмечалась нормализация беспокойного поведения всех рожениц в основной и 3 – в контрольной группе. Побочные рефлекторные реакции в виде тошноты и рвоты наблюдались у 2 женщин в контрольной группе и отсутствовали в основной.

В заключение своей работы авторы отметили, что свечи Вибуркол соответствуют всем современным требованиям, предъявляемым к анальгетикам в родах: оказывают анальгетическое и транквилизирующее действие, устраняют побочные рефлекторные реакции, не обладают отрицательным эффектом на сократительную деятельность матки и внутриутробное состояние плода. Все это является основанием для широкого использования свечей Вибуркол в клинической практике с целью обезболивания родов [8].

Обезболивающий эффект в родах они оценивали на основании субъективных ощущений роженицы и результатов объективного наблюдения врача за ее поведением. Определяли анальгетический, седативный эффекты и исчезновение нежелательных рефлекторных реакций. Авторы использовали визуальную шкалу для оценки болевого синдрома в родах. Анальгетический и седативный эффект оценивали по четырем градациям: выраженный, умеренный, слабый эффект и отсутствие эффекта. Обезболивающий эффект в родах вследствие применения КБП Вибуркол почти на 45% превышает таковой при применении ненаркотических анальгетиков (но-шпа, баралгин). При этом при использовании биорегуляционного подхода у 60% отмечался седативный эффект, который не сопровождался респираторной депрессией у плода, что является важным достоинством КБП Вибуркол [4].

Воспалительные заболевания органов малого таза

Наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин, являются ВЗОМТ. По данным ВОЗ, частота сальпингитов у женщин в возрасте от 15 до 39 лет в

промышленно развитых странах Европы составляет 10–13 на 1000; среди больных 75% – женщины моложе 25 лет, из них 75% – нерожавшие. Практически каждая 10-я женщина в течение репродуктивного возраста имеет воспаление органов малого таза, причем у каждой 4-й из них возникают осложнения.

Несвоевременное и/или неадекватное лечение ВЗОМТ приводит к хронизации процесса и является основной причиной возникновения склеротических и дистрофических изменений органов малого таза, нарушения функции, формирования спаек. Что, в свою очередь, приводит к таким осложнениям, как: синдром хронической тазовой боли, бесплодие, невынашивание беременности, эктопическая беременность.

ВЗОМТ характеризуются различными проявлениями в зависимости от уровня поражения и силы воспалительной реакции. Поэтому объем и направленность терапевтического воздействия подбирают индивидуально, включая: антибактериальное, противовоспалительное и десенсибилизирующее лечение, нормализацию микробиотенноза влагалища и кишечника, системную ферментную терапию и т.д. [13]. Для уменьшения лекарственной нагрузки целесообразно применение препарата Вибуркол, обеспечивающего комплексный эффект (обезболивающий, спазмолитический, дезинтоксикационный, седативный и противовоспалительный) при лечении хронических ВЗОМТ. Эффективность применения КБП Вибуркол при остром болевом синдроме, возникшем на фоне обострения хронического ВЗОМТ, отражена в методических рекомендациях МЗ Украины (С.С. Леуш и соавт., 2006, 2010): Вибуркол рекомендуется назначать ректально по 1 свече каждые 30 мин до уменьшения боли [13, 14].

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение КБП Вибуркол позволяет:

- повысить эффективность терапии угрожающего выкидыша в I триместре беременности;
- снизить частоту развития аномалий родовой деятельности, используя его в качестве профилактического средства;
- повысить эффективность и безопасность обезболивания родов.

Следовательно, биорегуляционный подход с применением КБП Вибуркол в акушерстве и гинекологии, является одним из способов решения актуальной проблемы лекарственного обеспечения с высоким профилем безопасности и эффективности.

Можливості комплексного препарату біорегуляції Вібуркол в акушерсько-гінекологічній практиці О.В. Рыбка

У статті представлений огляд низки клінічних досліджень і рекомендацій МОЗ України і Росії по застосуванню препарату Вібуркол (супозиторії) в акушерсько-гінекологічній практиці. З огляду зроблені наступні висновки: застосування комплексної біорегуляції [1, 2] препарату Вібуркол дозволяє: підвищити ефективність і безпеку терапії в акушерстві (при загрозі переривання вагітності, профілактиці передчасних пологів, дискоординації пологової діяльності, знеболюванні пологів) і в гінекології (при хронічних запальних захворюваннях органів малого таза).

Ключові слова: акушерсько-гінекологічна практика, профілактика, ефективність, безпека, Вібуркол, лікування.

Possibilities of the complex bio-regulatory drug Viburcol in obstetric-gynecological practice E. V. Rybka

The article presents an overview of a number of clinical studies and recommendations of the Ministry of Health of Ukraine and Russia on the administration of Viburcol (suppositories) in obstetric-gynecological practice. From the review following conclusions were drawn: the application of the complex bio-regulatory [1, 2] drug Viburcol allows you to: improve the efficiency and safety of care in obstetrics (with the threat of termination of pregnancy, prevention of preterm birth, discoordination of labor, pain relief in labor) and gynecology (in case chronic inflammatory diseases of the pelvic organs).

Key words: obstetric-gynecology practice, prevention, efficiency, safety, Viburcol, treatment.

Сведения об авторе

Рыбка Елена Викторовна – Украинская Академия Биологической Медицины, 03124, г. Киев, ул. Николая Василенко, 7; тел.: (044) 454-75-03. E-mail: a_rybka@ukr.net

ВИБУРКОЛ

-Heel 
Healthcare designed by nature

Комплексный биорегуляционный¹ препарат



Показания:

- угрожающий выкидыш в I-ом триместре беременности^{2,3}
- профилактика аномалий родовой деятельности^{2,4}
- обезболивание родов (в 1-ом периоде)^{2,5}
- купирование боли при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза^{6,7}

- Комплексное действие: спазмолитическое, обезболивающее, седативное, противовоспалительное, дезинтоксикационное
- Может применяться в период беременности, кормления грудью
- Побочные эффекты в очень редких случаях
- Сочетается со стандартной терапией по протоколу

Список использованной литературы:

1. A. Smit, A. O'Byrne, B. Van Brandt, I. Bianchi, K. Kuesterman. Introduction to Bioregulatory Medicine. Thieme, Stuttgart-New York. - 2009 - P.1-33.
2. Манухин И.Б.; Каширина Т.Н.; Тираспольский И.В.; Бусоргина О.В.; Хареба Л.В.: Применение гомеопатического метода в акушерстве // Методические рекомендации МЗ России, 1998.
3. Тираспольский И.В.; Каширина Т.Н.; Бусоргина О.В.; Совдагарова Ю.Э.: Методология и опыт проведения терапии угрожающего выкидыша в первом триместре беременности комплексными гомеопатическими препаратами // Биологическая Медицина. - №1. - 1999. - с.40-44.
4. Крамарский В.А.; Дудакова В.Н.: Антигомотоксическая терапия в профилактике дискоординации родовой деятельности // Биологическая Медицина. - №2. - 2008. - с. 23-24.
5. Тираспольский И.В.; Каширина Т.Н.; Бусоргина О.В.; Кузьмин В.Н.; Совдагарова Ю.Э.: Эффективность гомеопатических свечей Вибуркол при обезболивании родов // Биологическая Медицина. - №1. - 1998. - с.35-38.
6. Леуш С.С., Олейник Ю.В., Олейник Е.А.: Оптимизация лечения воспалительных заболеваний половых органов и профилактика спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста // Методические рекомендации МОЗ Украины. – 2010.
7. Леуш С.С., Олейник Ю.В.: Антигомотоксична терапія гінекологічних захворювань // Методичні рекомендації МОЗ України. – 2006.

Сулозиторії (1,1г), Р.с. UA/6662/01/01 от 15.06.2012.

Состав: Atropa belladonna D2, Calcium carbonicum Hahnemanni D8, Matricaria recutita D1, Plantago major D3, Pulsatilla pratensis D2, Solanum dulcamara D4. Побочные эффекты: в очень редких случаях возможны аллергические реакции. Полный перечень возможных побочных эффектов указан в инструкции для медицинского применения препарата.

Производитель: «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмБХ», Д-р Реккевег-штрассе 2-4, 76532 Баден-Баден, Германия.

Информация о лекарственном средстве, предназначена для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Smit, A. O'Byrne, B. Van Brandt, I. Bianchi, K. Kuesterman. Introduction to Bioregulatory Medicine. Thieme, Stuttgart-New York, 2009 – P. 1–33.
2. Клименко В.Г. Основы положения патогенетического биорегуляционного подхода в общей терапевтической практике // Биологическая терапия. – № 1. – 2013. – С. 8–11.
3. Венцовский Б.М., Писарева С.П., Жилка Н.Я., Сорокин А.В. Маловодие и многоводие // серия «Практикум акушера-гинеколога». – МЗ Украины, ИПАГ АМН Украины. – К., 2003. – 43 с.
4. Манухин И.Б., Каширина Т.Н., Тираспольский И.В., Бусоргина О.В., Хареба Л.В. Применение гомеопатического метода в акушерстве // Методические рекомендации № 137/98 МЗ России. – М., 1998. – 18 с.
5. Грищенко О.В., Клименко Е.Г. Коррекция нарушений иммунного гомеостаза при угрозе прерывания беременности с помощью системной энзимотерапии // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс. – 2001. – С. 179–181.
6. Аутеншлюс А.И., Иванова О.В., Анастасьева В.Г. и др. Иммунный статус у женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями при патологии плодного яйца в ранние сроки беременности // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 1. – С. 42–44.
7. Писарева С.П. Новые аспекты диагностики и терапии при невынашивании беременности // Доктор. – 2001. – № 3. – С. 20–22.
8. Тираспольский И.В., Каширина Т.Н., Бусоргина О.В., Совдагарова Ю.Э. Методология и опыт проведения терапии угрожающего выкидыша в первом триместре беременности комплексными гомеопатическими препаратами // Биологическая Медицина. – № 1. – 1999. – С. 40–44.
9. Крамарский В.А., Дудакова В.Н. Антигемотоксическая терапия в профилактике дискоординации родовой деятельности // Биологическая Медицина. – № 2. – 2008. – С. 23–24.
10. Тираспольский И.В., Каширина Т.Н., Бусоргина О.В., Кузьмин В.Н., Совдагарова Ю.Э. Эффективность гомеопатических свечей Вибуркол при обезболивании родов // Биологическая Медицина. – № 1. – 1998. – С. 35–38.
11. Абрамченко В.В. Активное ведение родов. //С-Пб: «Специальная литература». – 1996. – С. 668.
12. Пешев Л.П., Рыбина Е.А., Андреева Н.А. О патогенезе угрожающего прерывания беременности (новая концепция) // Ранние сроки беременности: Материалы 1 Международной конференции. – М.: Изд-во РУДН, 2002. – С. 491–494.
13. Леуш С.С., Олейник Ю.В., Олейник Е.А. Оптимизация лечения воспалительных заболеваний половых органов и профилактика спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста // Методические рекомендации МЗ Украины. – К., 2010. – 32с.
14. Леуш С.С., Олейник Ю.В. Антигемотоксична терапія гінекологічних захворювань // Методичні рекомендації МЗ України. – К., 2006. – 30 с.

Статья поступила в редакцию 04.09.2015

Женская интимная пластика – анализ причин обращаемости пациенток

М.С. Старцева

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

Целью работы было изучение причины обращаемости пациенток по поводу выполнения эстетической лябиопластики. Проведен ретроспективный анализ 57 пациенток, которые обратились в клинику для проведения уменьшающей пластики малых половых губ. Установленные причины, из-за которых пациентки обращаются к хирургу, условно были разделены на 3 группы: физиологические, психологические и сочетание обеих. Почти половина пациенток (46%) обратились за пластикой половых губ при наличии как психологических, так и физиологических жалоб. Тщательный отбор и предварительная информационная беседа с пациентками о необходимости операции, а в случае отсутствия видимых эстетических проблем – об отказе – является залогом психологического здоровья женщин.

Ключевые слова: малые половые губы, гипертрофия малых половых губ, эстетическая лябиопластика, уменьшение малых половых губ.

Женская интимная пластика – это, наверное, самая деликатная тема в пластической хирургии. Если мы коснемся каких-либо других пластических операций, то при общении пациента и врача обычно завязывается живое обсуждение, иногда до мельчайших подробностей, формы, размеров, примеров фотографий. Но, когда речь идет о женских наружных половых органах, то предмет операции и истинные причины ее желания иногда остаются в тени – о них активно дискутировать как-то не принято.

Исследования и статьи, написанные пластическими хирургами на тему уменьшающей пластики половых губ, в основном касаются обсуждения различных хирургических техник и послеоперационных осложнений [4, 5, 8, 14, 17]. Причины и показания к лябиопластике в них иногда упоминаются, но это носит больше ознакомительный характер. Публикации в научных журналах относительно истинных причин, побудивших женщину обратиться к пластическому хирургу или гинекологу, очень скудны.

Один из главных вопросов, который возникает при определении показаний к уменьшающей лябиопластике: «Что нужно брать за норму строения наружных половых органов женщины?» Так, например, по данным J. Lloyd (2005), гипертрофия малых половых губ (МПГ) рассматривается при условии, если максимальная ширина последних составляет более 5 см [11]. Отсутствие единого мнения и какого-либо нормативного документа у пластического хирурга порождает множество противоречий между пациентами и врачами.

Женские наружные половые органы имеют свою особенность строения у разных наций. Например, в Японии МПГ, раскрытые в виде крыльев бабочки, – считаются очень сексуальной чертой строения. В Африканских странах существует специальный ритуал, в котором девушки с раннего возраста оттягивают МПГ для их постепенного удлинения [7]. В противоположность этому – в западной культуре слишком выступающие МПГ считаются не очень сексуальным признаком. Современные тенденции, которые активно или пассивно навязываются интернет-индустрией, вырисовывают определенный эталон

красоты или нормы девушкам уже с ранних лет жизни независимо от этнической принадлежности и культурных и исторических традиций страны.

Цель исследования: изучение и анализ главных причин, побуждающих женщин обратиться к пластическому хирургу с целью выполнения эстетической лябиопластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ пациентов, которые обращались в клинику по поводу пластической интимной хирургии за период с 2011 по 2014 год. Анализировались строение наружных женских половых органов, возраст пациентов, причины обращения пациента к хирургу, задачи, которые ставятся перед хирургом, а также источники получения информации пациентами о нормальном строении половых органов.

Для оценки степени гипертрофии МПГ мы ориентировались на ширину МПГ – по степени гипертрофии по Y. Felicio [5] (тип 1 – ширина губ до 2 см, тип 2 – 2–4 см, тип 3 – 4–6 см, тип 4 – более 6). За основу степени выступления МПГ из-за края больших использовали критерии, описанные D.J. Hodgkinson и соавторами (1984), немного их модифицировав: 0-я степень – не выступают или выступают не более чем на 1 см, 1-я степень – выступают на 1–2 см, 1б степень – выступают более чем на 2–4 см, 2-я степень – выступают более чем на 4 см [9].

Объективными критериями со стороны хирурга при определении показаний для оперативного вмешательства являлись следующие особенности строения МПГ: умеренная и большая степень гипертрофии (2-я степень и более по Y. Felicio), наличие выступающих МПГ за границы больших более 2 см, которые могут быть видимыми и оказывать психологический и физический дискомфорт, наличие выраженного капюшона клитора, асимметрия МПГ более 1 см.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За указанный период в клинику «Киевский городской центр пластической микрохирургии и эстетической медицины» обратились с просьбой уменьшить размер МПГ 57 пациенток. Средний возраст женщин 25±4 года (диапазон 18–45 лет). Никто из пациенток не был оперирован ранее. Роды были у 15% пациенток.

При анализе причин обращаемости по поводу пластики МПГ было установлено следующее распределение: дискомфорт при ношении белья отметили 30 (53%) пациенток, проблемы в занятии спортом – 17 (30%), неудовлетворенность внешним видом 39 (68%), боязнь, неуверенность в своей сексуальности – 9 (12%), психологический дискомфорт перед половым актом – 5 (9%), физический дискомфорт во время полового акта отметила 1 (2%) пациентка (рис. 1). При опросе некоторые женщины отмечали 2 или 3 причины обращения.

Таким образом, перечисленные выше причины можно подразделить на физиологические или объективные (дискомфорт при ношении белья, проблемы в занятии спортом, физический дискомфорт во время полового акта), психологические (неудовлетворенность внешним видом, боязнь, неуверенность в своей

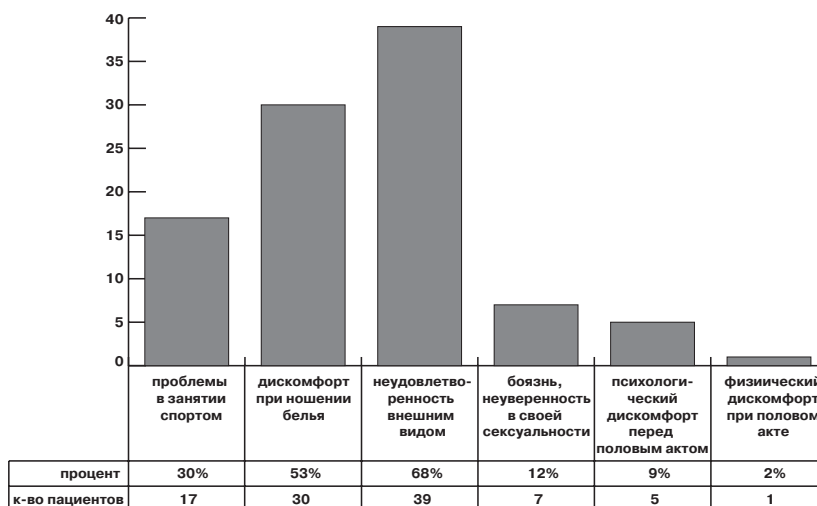


Рис. 1. Причины обращаемости пациенток с целью выполнения лябиопластики

сексуальности, психологический дискомфорт (комплекс неполноценности) перед половым актом) и их сочетание. Почти половина пациенток (46%) обратились по поводу пластики половых губ при наличии как психологических, так и физиологических жалоб (рис. 2).

На вопрос, откуда пациентки черпали информацию о существующих нормах строения, формы и размеров МПГ, мы получили различные ответы. Специализированная медицинская литература была источником у 7% опрошенных, журналы немедицинской тематики – у 16%, «просто» картинки из интернета при наборе ключевых фраз «половые губы», «малые половые губы», «лябиопластика» и т.д – 46%, фотографии «до и после» с сайтов по пластической хирургии – 14%, порнографические сайты – 12%, советы друзей, знакомых – 5% (табл. 1).

При объективном осмотре у обратившихся пациенток было проведено измерение ширины МПГ – по перпендикулярной линии от наружной переходной складки до наиболее выступающей свободной наружной точки МПГ. Распределение в зависимости от ширины и симметрии МПГ приведено в табл. 2.

При обсуждении желаемых размеров МПГ после хирургического вмешательства 46 (81%) пациенток высказали желание



Рис. 2. Распределение показаний при пластике половых губ

сделать их более естественными и доверились хирургу в определении размеров редукции половых губ, 8 (15%) настаивали на максимально возможном уменьшении МПГ без вреда защитной их функции, а 2 (4%) пытались убедить врача о полном удалении МПГ. Только после разъяснительной беседы последняя категория пациентов приняла сторону хирурга, а 1 пациентка (2%) отказалась от операции.

Таблица 1

Источники информированности пациенток о нормах строения наружных половых органов

Источники	Количество пациенток	%
Специализированная медицинская литература	4	7
Журналы не медицинские	9	16
"Просто" картинки из интернета	26	46
Фотографии до и после с сайтов по пластической хирургии	8	14
Порнографические сайты	7	12
Советы и рассказы друзей, знакомых	3	5

Таблица 2

Особенности строения МПГ

Анатомические особенности МПГ		Количество пациенток	%
Гипертрофия МПГ			
Степень	Ширина МПГ		
1-я	1-2 см	1	2
2-я	2-4 см	17	30
3-я	4-6 см	36	63
4-я	Более 6 см	3	5
Наличие асимметрии – более 1 см		18	
Наличие выраженного и нависающего капюшона клитора		23	

Сравнительный анализ причин обращаемости пациентов по поводу лябиопластики

Причины обращаемости	Исследование, количество пациенток					
	Ttichot et al. (2011) [17] n=21	Rouzer et al. (2000) [16] n=163	Maas et al. 2000 [12] n=13	Crouch et al. 2011 [3] n=33	Prado et al. 2006 [15] n=55	Наше исследование n=57
Проблемы в занятии спортом	38%	26	61%	15%	Н	35 %
Дискомфорт при ношении белья	81%	64	30%	15%	Н	46%
Неудовлетворенность внешним видом интимной зоны	86 %	87%	69%	78%	96%	68%
Боязнь, неуверенность в своей сексуальности	Н	Н	Н	9%	Н	12%
Психологический дискомфорт перед половым актом	Н	Н	Н	9%	Н	9%
Физический дискомфорт во время интимной близости	93%	43	61%	21%	58	2%
Трудности в поддержании гигиены	38%	Н	19%	Н	Н	0
Боль или дискомфорт	Н	Н	аН	57%	Н	0

Примечания: Н – не изучалось.

Исторические корни женского обрезания берут свое начало с арабских стран, 450 лет до нашей эры, где целью процедуры было обеспечить гигиену интимной зоны женщины в жарких странах. В США и Британии с начала 1800 до середины 1950 годов считалось, что клитерэктомия, а также удаление наружных и внутренних половых органов излечивает от таких пороков, как мастурбация, лесбиянство, нимфомания, слабоумие (дебилизм), истерия [4]. Показания к лябиопластике в современном мире не являются медицинскими в полном смысле этого слова. Всемирная организация здравоохранения дает следующее определение этой операции: «все манипуляции, которые включают полное или частичное удаление наружных половых органов женщины или другие инвазивные вмешательства на наружных половых органах женщины по культурологическим, религиозным или нетерапевтическим причинам» [6].

Лябиопластика становится все более и более популярной операцией. По данным Национальной организации здравоохранения Англии за период с 1999 по 2005 год количество процедур удвоилось, схожие тенденции наблюдаются и в США [10]. Причины, по которым современные женщины все больше внимания уделяют интимной зоне, – отчасти связаны с активным внедрением эпиляции и, в частности, лазерной эпиляции, тогда, как раньше половые органы были прикрыты волосами и не выделялись. Особенно это имеет значение при удалении волос в области лобка и обнажении клитора и его капишона. В своей работе N. Crouch 2011 [3] отмечает, что 66% пациентов, которые обратились в клинику для проведения лябиопластики, пользовались такого вида услугами.

Широкое и доступное информационное пространство позволяет современной женщине самостоятельно выбрать и изучить источник данных для определения нормы строения и красоты половых органов. По данным N.S. Crouch (2011), треть его пациенток перед принятием решения об операции пользовалась различными интернет-ресурсами, с информацией и иллюстрациями о хирургической коррекции половых губ [3]. Обычно после этого складывается конечное представление, что идеальная интимная зона у женщин должна быть в виде узкой щели, где МПП полностью покрыты большими. Иногда такая информация оказывает пагубное влияние, особенно, на подростков или молодых девушек. В нашем исследовании информация о строении интимной зоны, полученная с помощью различных интернет-ресурсов, составила 72%, причем использование страниц статей на сайтах пластических хирургов – лишь 14%.

Следует отметить, что пациентки, которые обращаются за интимной пластикой, в основном молодого возраста. Согласно результатам нашего исследования средний возраст составил 25±4 года. Наши данные в основном согласуются с другими на-

учными публикациями, хотя встречаются и различия. Так, например, в работе С. Trichot и соавторов (2011) 24% женщин, которым была произведена лябиопластика, – были в возрасте до 18 лет [17], а G.J. Alter (2008) указывает на 9% случаев такой операции у девушек с 13 до 19 лет [1]. В нашем исследовании отсутствовали пациентки до 18 лет, так как именно этот возрастной период определяет окончание формирования мочеполовой системы и наружных половых органов.

До сегодняшнего дня не существует строгих анатомических стандартов, касающихся размеров МПП. Гормональные перестройки во время полового созревания приводят к активному росту наружных половых органов и зачастую МПП удлиняются, а в ряде случаев в той или иной степени выступают из-за больших. D. Hodgkinson и G. Hait (1984) отмечают, что строение интимной области, при которой МПП, выступают за пределы больших, является эстетически не красивым, и может способствовать функциональному дискомфорту [9]. В нашем исследовании количество пациенток, у которых половые губы выступали более чем на 1 см, т.е. потенциально могли иметь психологический или физиологический дискомфорт, составило 95%.

В современном мире женщины прибегают к данной операции по многим причинам. Как свидетельствуют результаты сравнительных исследований, проведенных в разных странах (включая наши данные), психологический дискомфорт является настоящим комплексом, занимающим основное место в причине обращаемости пациентов (табл. 3). R. Rouzer (2000) сообщил, что у 163 женщин, которым выполнено уменьшение МПП, основной причиной обращения была неудовлетворенность внешним видом (эстетическая составляющая в 87% случаев) [16]. В нашем исследовании жалобы, касающиеся эстетической составляющей интимной зоны, имели место у 76% пациентов. Это частично согласуется с исследованиями других авторов, которые указывают на преобладание этой причины, хотя и в немного больших количествах – до 96% [3, 12, 15–17]. Физиологические причины, которые побуждают женщину обратиться к пластическому хирургу, в основном схожи в различных публикациях – это дискомфорт во время ношения белья и при занятии различными видами спорта. По данным различных авторов, уровень последних колеблется от 15–81% [3, 12, 15–17]. В нашем исследовании физиологические жалобы (изолированно или в сочетании с психологическими) составили 70%. Чаще всего у наших пациенток преваляло сочетание жалоб психологического и физиологического характера (46%). Следует отметить также, что упоминаемая в научных публикациях причина – дискомфорт или болезненность во время полового акта – по нашим данным, встречалась крайне редко – у 1 пациентки (2%), тогда как по другим литературным данным, составляет от 21% до 93% [3, 12, 15–17].

Очень интересное исследование, проведенное Sandra Zwier (2014) [19], которое было основано на анализе нескольких интернет-сообществ и форумов, размещенных на персональных сайтах пластических хирургов, касающихся редукционной лябиопластики. По данным автора, при анализе социальных порталов на первое место мотивации к пластике у женщин был эмоциональный дискомфорт относительно внешнего вида интимной зоны и связанной с этим сексуальной составляющей, функциональный дискомфорт был на втором месте. При анализе форумов, расположенных на сайтах пластических хирургов, функциональные причины были на первом месте. По нашим данным, основную причину составляло сочетание функциональных и психологических проблем (46%), тогда как изолированно психологические причины занимали третью часть (30%) обратившихся пациентов. Выяснение скрытых психологических факторов, которые могут повлиять на решение пациентки изменить внешность, в полной мере раскрывается в совместной работе коллектива психиатров и гинекологов David Veale и соавторов (2014) [18], которые проанализировали психологическую составляющую намерений пациенток, как следствие каких-либо событий в прошлом. Для этого были выбраны различные опросники: Опросник дет-

ской травмы (The Childhood Trauma Questionnaire), Шкала восприятия внешности и отношение к «подразниванию» (The Perception of Appearance and Competency Related Teasing Scale). Ученые установили, что 38% пациенток, которые намерены сделать пластическую операцию по уменьшению половых губ, до обращения в клинику в течение жизни слышали негативные комментарии по поводу вида их интимной зоны (в сравнении с 5% пациентов контрольной группы).

ВЫВОДЫ

Гипертрофия малых половых губ может приводить к функциональным, эстетическим, психологическим и сексуальным проблемам. И в этом свете операция лябиопластика является ключом к решению существующих вопросов. Большинство пациенток (46%), которые обратились за операцией в нашу клинику, имели сочетание физиологических и психологических факторов, послуживших причиной обращения. Тщательный отбор и предварительная информационная беседа с пациентками о необходимости операции, а в случае отсутствия видимых эстетических проблем – об отказе – является залогом психологического здоровья наших женщин.

Жіноча інтимна пластика – аналіз причин звертання пацієнток М.С. Старцева

Метою роботи було вивчення причин звертання пацієнток з приводу виконання естетичної лябиопластики. Проведено ретроспективний аналіз 57 пацієнток, які звернулися в клініку для проведення зменшувальної пластики малих статевих губ. Установлено, що причини, через які пацієнтки звертаються до хірурга, умовно можна розділити на 3 групи: фізіологічні, психологічні та їхнє поєднання. Майже половина пацієнток (46%) звернулися з приводу пластики статевих губ за наявності як психологічних, так і фізіологічних, скарг. Ретельний відбір і попередня консультація з пацієнтками про необхідність операції, а за відсутності видимих естетичних проблем – про відмову – є запорукою психологічного здоров'я жінок.

Ключові слова: малі статеві губи, гіпертрофія малих статевих губ, естетична лябиопластика, зменшення малих статевих губ.

Women intimate plastic – analysis of factors for women seeking labiaplasty M.S. Startseva

The aim of the study was to study the reasons for patient seeking aesthetic labiaplasty. Conducted a retrospective analysis of 57 patients who came to the clinic for reduction plastic of labia minora. The reasons for intimate surgery were divided into three groups: physiological, psychological, and a combination of both. Almost half of the patients (46%) undergoing reduction of the labia minora have both functional physiological reasons. Precise selection of patients and preoperative consultation about the need for surgery, and in the absence of visible aesthetic problems of refusal of operation is the key to psychological health of women.

Key words: labia minora, labia minora hypertrophy, aesthetic labiaplasty, reduction of the labia minora.

Сведения об авторе

Старцева Марина Сергеевна – Кафедра комбустиологии и пластической хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03061, г. Киев, ул. Дорогожичская 9; тел.: (050) 219-68-86. E-mail: mstartseva@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alter G.J. Aesthetic labia minora and clitoral hood reduction using extended central wedge resection / Alter G.J. // *Plast Reconstr Surg.* – 2008. – Vol. 122, № 6. – P. 1780–1989.
- Cao Y. Aesthetic Labia Minora Reduction with Combined Wedge-edge Resection: A Modified Approach of Labiaplasty / Cao Y., Li Q., Li F. et al. // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 36–42.
- Crouch N.S. Clinical characteristics of well women seeking labial reduction surgery: a prospective study/ Crouch N.S., Deans R., Michala L., Liao L.M. Creighton S.M. // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 2011. – Vol. 118, № 12. – P. 1507–1510.
- Donohoe M. Female Genital Cutting: Epidemiology, Consequences, and Female Empowerment as a Means of Cultural Change/ Donohoe M. // *Ob. Gyn and Womens Health.* – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 343–348.
- Felicio Y de A. Labial surgery/ Felicio Y de A. // *Aesthet. Surg. J.* – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 322–328.
- «Female genital mutilation» World Health Organization – February 2010. Электронный ресурс ссылка доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs241/en/>
- Green F.J. From clitoridectomies to designer vaginas: The medical construction of heteronormative female bodies and sexuality through female genital cutting/ Green F.J. // *Sexualities, Evolution & Gender.* – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 153–187.
- Hamori C.A. Aesthetic surgery of the female genitalia: labiaplasty and beyond/ Hamori C.A. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 661–73.
- Hodgkinson D.J. Aesthetic vaginal labiaplasty/ Hodgkinson D.J., Hait G. // *Plast Reconstr Surg.* – 1984. – Vol. 74. – P. 414–416.
- Liao L.M. Requests for cosmetic genitoplasty: How should healthcare providers respond? / Liao L.M., Creighton S.M. // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334. – P. 1090–1092.
- Lloyd J. Female genital appearance: «normality» unfolds./ Lloyd J., Crouch NS, Minto CL, et al // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 2005. – Vol. 112, № 5. – P. 643–646.
- Maas S.M. Functional and aesthetic labia minora reduction / Maas S.M., Hage J.J. // *Plast Reconstr Surg.* – 2000. – Vol. 105, № 4. – P. 1453–1456.
- Mei Liao L. Requests for cosmetic genitoplasty: how should healthcare providers respond?/ Mei Liao L., Creighton S.M. // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334, № 5. – P. 1090–1092.
- Munhoz A.M. Aesthetic labia minora reduction with inferior wedge resection and superior pedicle flap reconstruction/ Munhoz A.M., Filassi J.R., Ricci M.D. et al // *Plast Reconstr Surg.* – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 1237–47.
- Pardo J. Laser labiaplasty of labia minora / Pardo J., Sola V., Ricci P. et al. // *Int J Gynecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 93, № 1. – P. 38–43.
- Rouzier R. Hypertrophy of labia minora: experience with 163 reductions./ Rouzier R., Louis-Sylvestre C., Paniel B.J., Haddad B. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 182, № 1. – P. 35–40.
- Trichot C. Surgical reduction of hypertrophy of the labia minora/ Trichot C., Thubert T., Faivre E. et al. // *Int J Gynecol Obstet.* – 2011. – Vol. 115, № 1. – P. 40–43.
- Veale D.A. comparison of risk factors for women seeking labiaplasty compared to those not seeking labiaplasty/ Veale D., Eshkevari E., Ellison N., Costa A., et al. // *Body Image.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 57–62.
- Zwier S. «What Motivates Her»: Motivations for Considering Labial Reduction Surgery as Recounted on Women's Online Communities and Surgeons' Websites/ Zwier S. // *Sex Med.* – 2014. – № 2 (1). – P. 16–23.

Статья поступила в редакцию 08.09.2015

Однопортові лапароскопічні симультанні оперативні втручання у жінок при поєднанні хірургічної та гінекологічної патологій

О.П. Стеценко

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

Мета роботи: проаналізувати результати впровадження в роботу хірургічної клініки однопортових трансумбілікальних лапароскопічних втручань при поєднанні хірургічної та гінекологічної патологій, що потребують планового оперативного втручання.

Матеріали та методи. Однопортові трансумбілікальні лапароскопічні оперативні втручання (ОТЛВ) були виконані у 30 пацієнток з поєднаною хірургічною та гінекологічною патологією. Вік хворих складав $40,4 \pm 5,62$ року. Для проведення операцій ми використовували наступні порти: у 22 (73,34%) пацієнтів пристрій X-Cone™ (Karl Storz, Німеччина), у 6 (20,00%) – SILS™ (Covidien, США), у 1 (3,33%) – SSLAS (Ethicon, США), у 1 (3,33%) – QuadroPort™ (Olympus, Японія).

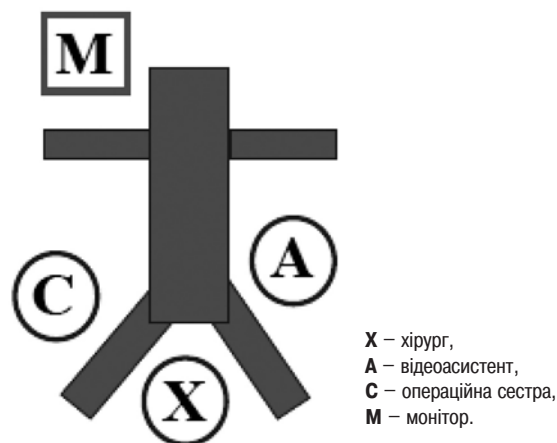
Результати. Середній час операції 30 пацієнтів склав $95,47 \pm 8,72$ хв. Найкоротша тривалість симультанної операції становила 40 хв – холецистектомія з видаленням кісти яєчника, найдовша – холецистектомія з трансвагінальною гістеректомією – 230 хв.

Середнє перебування хворих у стаціонарі склало для всіх груп пацієнтів різну тривалість: $1,21 \pm 0,05$ дня – у 9 пацієнтів з холецистектомією та видаленням кісти яєчника; 3,11 дня у пацієнтів з холецистектомією та трансвагінальною гістеректомією. Ні ранніх, ні пізніх післяопераційних ускладнень не спостерігали.

Висновки. Використання однопортової методики вважається найбільш виправданим при поєднанні хірургічної та гінекологічної патологій, тому що дана методика дозволяє провести хірургічне втручання на різних поверхнях черевної порожнини без застосування додаткових розрізів і троакарів.

Ключові слова: калькульозний холецистит, кіста яєчника, лейоміома матки, однопортові трансумбілікальні лапароскопічні операції, лапароскопічні операції.

Бурхливий розвиток лапароскопічної хірургії наприкінці 80-х – початку 90-х років ХХ століття, здавалось, вирішив питання малоінвазивності оперативних втручань і в теперішній час для багатьох типів операцій на органах черевної порожнини лапароскопічний спосіб став «золотим стандартом» не тільки в абдомінальній хірургії, але і в оперативній гінекології. Холецистектомія, кардіоміотомія, пластика грижі стравохідного отвору



Мал. 1. Розташування операційної бригади при ОТЛХ

діафрагми, бандажування шлунка або рукавна резекція шлунка при морбідному ожирінні, широкий спектр гінекологічної патології, подекуди – апендектомія та герніопластику виконують у багатьох хірургічних та гінекологічних клініках лапароскопічним шляхом. Популярності лапароскопічним методам хірургічних втручань додали саме швидка післяопераційна реабілітація хворого, наявність косметичного ефекту, низький рівень виникнення післяопераційних гриж та спайкових процесів у черевній порожнині. Лапароскопічна хірургія міцно увійшла в повсякденне життя хірургічних та гінекологічних відділень. Але при поєднаній патології різних поверхів черевної порожнини виникає необхідність у встановленні додаткових троакарів, що в подальшому призводить до формування додаткових рубців на передній черевній стінці та нівелює косметичний бік операції. Розроблення та впровадження в практику однопортових трансумбілікальних лапароскопічних втручань (ОТЛВ) дає змогу вирішити дану проблему з високим косметичним ефектом. Ділянку пупка давно уявляли перспективним місцем для введення троакарів. Зручне розташування з однаковою можливістю проведення операцій як на верхніх поверхях черевної порожнини, так і на органах малої миски, по-друге – пупок є природним рубцем на передній черевній стінці. Перша в

Таблиця 1

Розподіл пацієнток з поєднаною хірургічною та гінекологічною патологією

Поєднана патологія	Кількість		Назва операції	Кількість додаткових троакарів (+)
	Абс. число	%		
Кіста яєчника+ холецистектомія	23	76,7	Видалення кісти	-
Кісти обох яєчників + холецистектомія	4	13,4	Видалення кіст	-
Фіброміома матки + холецистектомія	3	9,9	Трансвагінальна екстирпація матки	+
Усього	30	100		

світі операція з використанням єдиного трансумбілікального доступу була виконана в 1991 р. в США професором М.А. Pelossi. Це була гістеректомія, при якій всі маніпулятори вводили через пупок. У 1992 р. професор М.А. Pelossi зі співавторами опублікували статтю про виконання однопрокольної лапароскопічної апендектомії [1]. Наступним кроком в розвитку ОТЛВ була холецистектомія. У 1997 р. G. Navarra вперше виконав трансумбілікальну лапароскопічну холецистектомію [2], при цьому він використовував два десятиліметрові троакари, введені в ділянку пупка зі шкірною перетинкою між ними. При видаленні жовчного міхура із черевної порожнини дана шкірна перетинка пересікалася. Розвиток і широке використання однопортових втручань сталися лише в 2009 р. після початку серійного виробництва пристроїв для трансумбілікальних оперативних втручань. У 2009 р. введені в практику порти для однопрокольної хірургії фірмами Covidien (SILS™ – single incision laparoscopic surgery), Olympus (TriPort™), Karl Storz (X-Cone™) та Ethicon (SSLAS – Single Site Laparoscopic Access System™).

Ми маємо досвід виконання ОТЛВ з 2010 р., коли першими в Україні використали даний метод втручання для холецистектомії [3].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У період з травня 2010 р. по травень 2015 р. виконано 30 симультанних операцій при поєднанні хірургічної та гінекологічної патологій, що складає 25,42% від усіх ОТХВ (табл. 1).

Вік хворих складав $40,4 \pm 5,62$ року. Для проведення операцій ми використовували наступні порти – у 22 (73,34%) пацієнтів пристрій X-Cone™ (Karl Storz, Німеччина), у 6 (20,00%) – SILS™ (Covidien, США), у 1 (3,33%) – SSLAS (Ethicon, США), у 1 (3,33%) – QuadroPort™ (Olympus, Японія).

Усі пацієнтки надходили в хірургічне відділення в день операції (загальноклінічні і інструментальні дослідження були проведені амбулаторно), натще. Безпосередньо перед оперативним втручанням пацієнтам виконували ЕКТ, за відсутності змін, що заперечують можливість проведення загальної анестезії, хворим виконували премедикацію за 30 хв до операції без застосування наркотичних анальгетиків і парентеральним одноразовим профілактичним введенням добової дози антибіотика. Безпосередньо на операційному столі за 10 хв до початку оперативного втручання хворим вводили внутрішньовенно 8 мг дексаметазону для зменшення стресової відповіді на оперативну травму.

Оперативне втручання виконували під комбінованим ендотрахеальним наркозом. Хід оперативного втручання був наступним. Хірургічна бригада складалась з двох хірургів та одного гінеколога. При цьому в операції брали участь два оперуючих лікаря – безпосередньо хірург та відеоасистент. Після закінчення загальнохірургічного етапу операції в якості оперуючого хірурга виступав гінеколог. Хірург знаходився між ніг пацієнта, асистент – ліворуч від пацієнта, операційна сестра – праворуч (мал. 1).

Загальним для всіх портів було виконання вертикального розтину шкіри в ділянці пупка 1,5–2 см довжиною до апоневротичної тканини. (мал. 2).

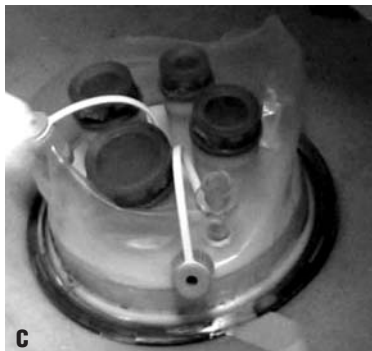
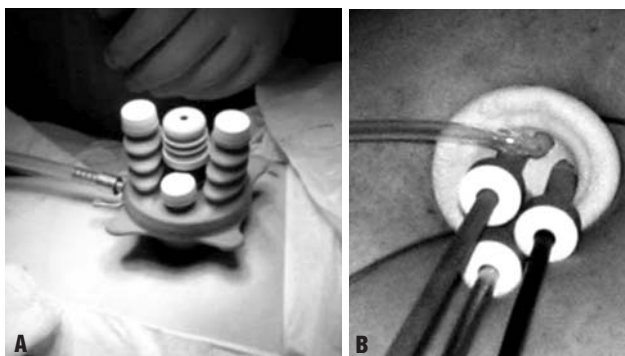
Після розтину апоневротичної тканини та парієтальної очеревини проводили пальцеву ревізію черевної порожнини та черевної стінки в місці майбутньої фіксації порта. Після введення порта в черевну порожнину починалась інсуфляція газу (мал. 3).

Візуалізацію операційного поля здійснювали за допомогою оптики діаметром 5 мм, довжиною 50 см. Оперативне втручання виконували за допомогою вигнутих і тих, що згинаються, інструментів, ультразвукового скальпеля Ultracision (Ethicon, США).

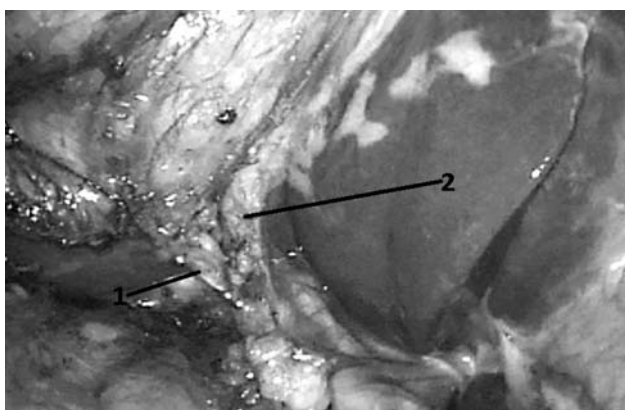
Виділення міхурової протоки та міхурової артерії проводили за допомогою ультразвукових ножиць, при цьому міхурову артерію пересікали ними без накладання кліпс. Міхурову протоку кліпували за допомогою п'ятиліметрового кліпатора LigaMax (мал. 4).



Мал. 2. Трансумбілікальний доступ

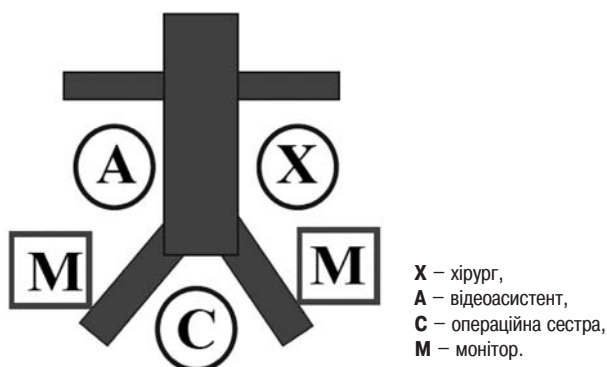


Мал. 3. Введені в черевну порожнину порти: А – X-Cone™, Б – SILS™, С – SSLAS (Ethicon, США), С – QuadroPort™ (Olympus)



Мал. 4. Інтраопераційне фото. Кліпси на міхуровій протоці (1); міхурова артерія (2) пересічена за допомогою ультразвукових ножиць

Видалення жовчного міхура із черевної порожнини після виконання безпосередньо холецистектомії проводили в спеціальному контейнері. Це дозволяло знизити ризик підтікання жовчі з міхура, а також зменшити ризик інфекування черевної порожнини та черевної стінки в місці операційної рани. Але слід зазначити, що тільки багаторазовий



Мал. 5. Розташування операційної бригади під час хірургічних втручань на органах малого тазу

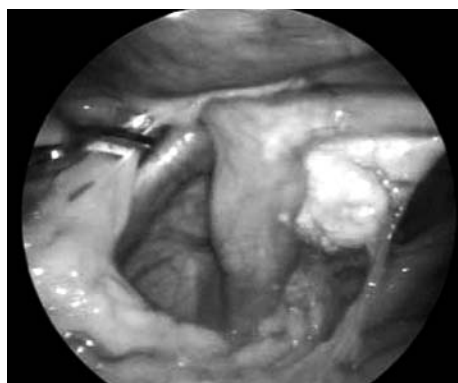
порт X-Scope™ давав можливість одразу видалити препарат із черевної порожнини. У разі використання інших портів ми залишали жовчний міхур в контейнері в черевній порожнині до закінчення гінекологічного етапу операції.

Серед 30 хворих, яким виконували симультанну операцію, SP+ (установлення додаткового троакару) використано у 1 (0,33%) пацієнтки

Після видалення жовчного міхура монітор переміщували до нижніх кінцівок пацієнтки і бригада розташовувалась, яке наведено на мал. 5.

Надалі пацієнтку переводили в положення Тренделенбурга. При такому положенні пацієнтки на операційному столі створювався максимально відкритий доступ до матки і придатків (мал. 6). При завершенні операції вилучені анатомічні структури занурювали в одноразовий контейнер і видаляли з черевної порожнини разом з портом або через піхву при виконанні гістеректомії.

Маткові судини коагулювали і перетинали з використанням ультразвукової та біполярної коагуляції (мал. 7). У по-



Мал. 6. Сальпінгооваріолізис за допомогою ультразвукових ножиць Harmonic Ace (Ethicon)

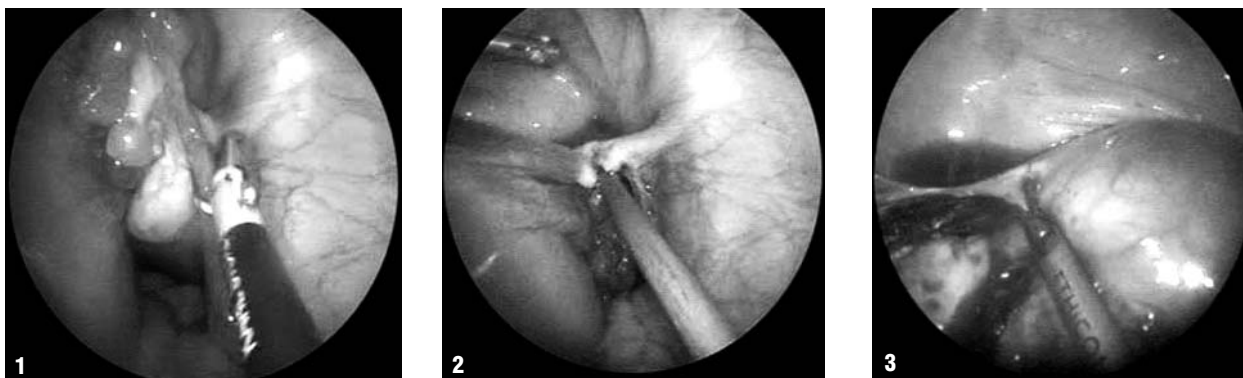
дальшому виконували вагінальний етап екстирпації матки з боку промежини.

Операцію закінчували пошаровим ушиванням рани з безперервним швом апоневрозу. При цьому використовували нитку, що не розсмоктується. Шкіра пупка ушивалась інтрадермальним безперервним косметичним швом. Одразу після закінчення операції хворим вводили протиблювотний засіб (ми використовували Осетрон 8 мг внутрішньовенно). Дренування черевної порожнини всім групам пацієнтів не проводили.

Через 2 год після операції хворому надавали вертикального положення і йому дозволяли споживати негазовану воду в необмеженій кількості малими ковтками, через 6 год – пероральне рідке харчування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми не спостерігали жодного інтраопераційного ускладнення у 30 прооперованих хворих. Щодо ранніх післяопераційних



Мал. 7. Етапи мобілізації матки при однопортовому лапароскопічному втручанні:

1 – пересічення власної зв'язки яєчника; 2 – пересічення круглої зв'язки матки; 3 – пересічення міхурово-маткової складки очеревини



Мал. 8. Вид пупка одразу після закінчення однопортової холецистектомії (ліворуч) та через 1 рік після операції (праворуч)

ускладненень, то в 1 пацієнтки протягом тижня після операції спостерігалось мокнуття пука, що не призвело до погіршення стану і було ліквідоване консервативними засобами з використанням «підсушувальних» мазей на основі цинку.

Середній час операцій 30 пацієнтів склав $95,47 \pm 8,72$ хв. Найкоротша тривалість симультанної операції була 40 хв – холецистектомія з видаленням кісти яєчника, найдовша – холецистектомія з трансвагінальною гістеректомією – 230 хв.

Середнє перебування хворих у стаціонарі склало для всіх груп пацієнтів різну тривалість: $1,21 \pm 0,05$ дня – у 9 пацієнтів з холецистектомією та видаленням кісти яєчника; 3,11 дня у пацієнтів з холецистектомією та трансвагінальною гістеректомією. Жоден пацієнт в післяопераційний період не отримував наркотичні анальгетики. Знеболювання проводили на вимогу хворих тільки за допомогою НПЗП.

Наявність одного рубця в ділянці природного отвору на передній черевній стінці забезпечує достатній косметичний ефект після операції, це обумовлено тим, що сумарна площа рубців після ОТЛХЕ в три рази менша за площу рубців при традиційній ЛХЕ, а розташування рубця в ділянці пука не акцентує уваги на його наявності, особливо у пацієнтів жіночої статі (мал.8).

Однопортовые лапароскопические симультанные оперативные вмешательства у женщин при сочетании хирургической и гинекологической патологий А.П. Стеценко

Цель работы: проанализировать результаты внедрения в работу хирургической клиники однопортовых трансумбиликальных лапароскопических вмешательств при объединении хирургической и гинекологической патологии, требующие планового оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Однопортовые трансумбиликальные лапароскопические оперативные вмешательства (ОТЛВ) были выполнены у 30 пациенток с сочетанной хирургической и гинекологической патологией. Возраст больных составлял $40,4 \pm 5,62$ года. Для проведения операций мы использовали следующие порты – у 22 (73,34%) пациентов устройство X-Cone™ (Karl Storz, Германия), у 6 (20,00%) – SILS™ (Covidien, США), у 1 (3,33%) – SSLAS (Ethicon, США), у 1 (3,33%) – QuadroPort™ (Olympus, Япония).

Результаты. Среднее время операций у 30 пациенток составило $95,47 \pm 8,72$ мин. Самая короткая продолжительность симультанной операции составляла 40 мин – холецистэктомия с удалением кисты яичника, самая продолжительная – холецистэктомия с трансвагинальной гистерэктомией – 230 мин.

Среднее пребывание больных в стационаре составило для всех групп пациенток разную продолжительность: $1,21 \pm 0,05$ дня – у пациенток с холецистэктомией и удалением кисты яичника; 3,11 дня у пациенток с холецистэктомией и трансвагинальной гистерэктомией. Ни ранних, ни поздних послеоперационных осложнений не наблюдали.

Выводы. Использование однопортовой методики представляется нам наиболее оправданным при сочетанной хирургической и гинекологической патологий, так как данная методика позволяет провести хирургическое вмешательство на разных этапах брюшной полости без применения дополнительных разрезов и троакараров.

Ключевые слова: калькулезный холецистит, киста яичника, лейомиома матки, однопортовые трансумбиликальные лапароскопические операции, лапароскопические операции.

Сведения об авторе

Стеценко Александр Павлович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; кафедра общей хирургии № 2 Киевской городской клинической больницы № 3, 02125, г. Киев, ул. Петра Запорожца, 26. E-mail: dr_stetsenko@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pelosi MA, Pelosi MA. 3rd Laparoscopic appendectomy using a single umbilical puncture (minilaparoscopy) // J Reprod Med. 1992;37:588–94.
2. Navarra G, Pozza E, Occhionorelli S, Carcoforo P, Donini I. One-wound laparoscopic cholecystectomy // Br J Surg. 1997 May; 84(5):695
3. О.Ю. Іоффе, Т.В. Тарасюк, М.Є. Яроцький, О.П. Стеценко, І.В. Гижко. Однопортові лапароскопічні втручання. Перший досвід та перспективи використання // Хірургія України, 2011. – № 3. – С.16-19

Статья поступила в редакцию 08.10.2015

ВИСНОВКИ

Принципи сучасної хірургії мають на меті пришвидшення відновлення пацієнта в післяопераційний період і якомога швидкого повернення його до нормального життя. Вони реалізуються через:

- мініінвазивність втручання;
- боротьбу з післяопераційним болем;
- боротьбу з катаболічними процесами в післяопераційний період;
- зменшення важкості стресової відповіді організму хворого на операційну травму.

При проведенні оперативного втручання одразу на верхніх та нижніх поверхнях черевної порожнини (симультанних операцій), вважаємо за доцільне використання гнучких портів. Перевагу також при даних втручаннях надаємо тим портам, що не передбачають їхньої евакуації разом з видаленим органом або частиною органа.

Використання однопортової методики вважається найбільш виправданим при поєднанні хірургічної та гінекологічної патології, тому що метою є не тільки відновлення здоров'я жінки, але і збереження її репродуктивної, статевої функцій та чудовий косметичний ефект.

Single port laparoscopic operative interventions in combination of surgical and gynecological pathology A.P. Stetsenko

The aim of our study was the analyze of the results of implementing into the work of the surgical clinic single-port transumbilical laparoscopic interventions when surgical and gynecological pathology are combined and requiring the elective surgery.

Materials and methods. Single-port transumbilical laparoscopic surgery (SPLS) were performed in 30 patients with combined surgical and gynecological diseases. The average age of patients was $40,4 \pm 5,62$ years. We have used the following ports – in 22 (73.34%) patients the device X-Cone™ (Karl Storz, Germany), in 6 (20,00%) – SILS™ (Covidien, USA), and in 1 (3,33%) – SSLAS (Ethicon, USA), and in 1 (3,33%) – QuadroPort™ (Olympus, Japan).

Results. The average time of surgery in 30 patients was $95,47 \pm 8,72$ min. The shortest duration of simultaneous operations was 40 minutes – cholecystectomy with removal of ovarian cysts, the longest – cholecystectomy with transvaginal hysterectomy – 230 min. Mean hospital stay was for all groups of patients different duration: $1,21 \pm 0,05$ day – in patients with cholecystectomy and removal of ovarian cysts; 3.11 days in patients with cholecystectomy and transvaginal hysterectomy. Neither early nor late postoperative complications we have not observed.

Conclusions. Using the single-port technique seems to be the most reasonable in the combined surgical and gynecological pathologies, as this technique allows to conduct surgery on different floors of the abdominal cavity without additional incisions and trocars.

Key words: calculous cholecystitis, ovarian cysts, uterine leiomyoma, single-port transumbilical laparoscopic surgery, laparoscopic surgery.

Эффективность применения левофлоксацина в современной клинической практике

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

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

В статье приведены данные об использовании левофлоксацина в современной клинической практике в условиях растущей резистентности патогенных микроорганизмов к большинству антибиотиков широкого спектра действия. Доказана эффективность левофлоксацина в лечении заболеваний разных органов и систем.

Ключевые слова: левофлоксацин, фторхинолоны, резистентность к антибиотикам.

Фторхинолоны (ФХ) на сегодня являются одним из наиболее эффективных классов химиопрепаратов, отличающихся относительно низкой частотой побочных эффектов. ФХ, разрешенные для клинического применения с начала 80-х годов XX века (так называемые классические или ранние – офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и т.д.), характеризуются широким спектром антимикробного действия в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, в том числе множественно-резистентных, а также золотистых стафилококков. Однако на фоне роста устойчивости ключевых возбудителей респираторных инфекций к антибиотикам (в частности, распространение штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину и макролидам) особое положение начинают занимать новые или так называемые респираторные ФХ (левофлоксацин (ЛФ), моксифлоксацин, гатифлоксацин) [1, 2].

Новые ФХ характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (прежде всего *Str. pneumoniae*). Необходимо также подчеркнуть, что высокую антипневмококковую активность новых ФХ отмечают независимо от чувствительности пневмококка к пенициллину и/или к макролидам. Также очевидно превосходство новых ФХ и в отношении атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*). И, наконец, эти антибиотики унаследовали высокую активность классических ФХ против *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [2, 3].

Широко применяемый в клинике ЛФ является левовращающим изомером офлоксацина. По уровню концентрации в сыворотке крови ЛФ выигрывает сравнение как с классическими, так и с другими новыми ФХ. Препарат достигает максимальной концентрации через час после приема (C_{max} – 5,1 мг/л, то есть в 4 раза больше, чем у цефалоспоринов), что практически соответствует C_{max} при парентеральном введении в эквивалентной дозе. Отмечается линейная зависимость между максимальной сывороточной концентрацией и применяемой дозой антибиотика [4].

Еще одним немаловажным преимуществом ЛФ является незначительная степень (24–38%) связывания с белками сыворотки крови, главным образом с альбумином. ЛФ хорошо проникает в ткани. В тканях создаются концентрации, намного превышающие минимальные подавляющие (МПК) для большинства патогенных микроорганизмов. Высокие концентрации ЛФ в клетках макроорганизма имеют большое значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителей. Выявлено хорошее проникновение ЛФ в легкие. Установлено, что концентрация ЛФ в легочной ткани че-

рез 4–17 ч после однократного приема 500 мг в 5 раз превышает концентрацию в плазме крови, а кроме того превышает МПК для большинства патогенов, вызывающих негоспитальную пневмонию (НП). Также ЛФ хорошо проникает в слизистую оболочку бронхов, мокроту, оториноларингологические ткани, слезную жидкость, ткань предстательной железы и простатический секрет, гинекологические ткани, ткани печени, желчного пузыря и желчь, кожу (концентрация ЛФ в коже в 1,37 раза выше, чем в плазме), ткани костей и суставов, а также воспалительный экссудат – показатель проникновения в воспалительную жидкость составляет 83–112%. ЛФ хорошо проникает и накапливается в больших количествах в нейтрофильных гранулоцитах, лимфоцитах, макрофагах.

ЛФ имеет некоторые фармакокинетические преимущества перед другими ФХ из-за устойчивости молекулы к трансформации и метаболизму в организме больного.

ЛФ проявил себя как ФХ с низким уровнем гепатотоксичности. Изменения активности ферментов печени отмечены только у 1% больных, получавших ЛФ, по сравнению с 2–3% в случае применения других ФХ. ЛФ наряду с офлоксацином более безопасен в отношении патологического влияния на центральную нервную систему. Диарея, тошнота и рвота – наиболее частые побочные эффекты, связанные с ЛФ, однако их выявляют гораздо реже, чем при приеме других ФХ, что является весьма важным преимуществом препарата при его клиническом применении. Хотя ФХ способны увеличивать длительность интервала Q–T на электрокардиограмме, ни в клинических, ни в постмаркетинговых исследованиях ЛФ не было зарегистрировано ни одного случая тахикардии по типу torsade de pointes [4].

Одной из наиболее важных характеристик препаратов, применяющихся в амбулаторной практике, является соблюдение принципа комплаентности. Комплаенс представляет собой комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное выполнение врачебных рекомендаций в целях максимальной эффективности лечения. Согласно проведенным исследованиям, при режиме дозирования препарата 1 раз в сутки рекомендации врача выполняли 74–99% больных, 2 раза в сутки – 57–70%, 3 раза в сутки – 50–52%, 4 раза – 40–42%. В этой связи очевидным преимуществом ЛФ является низкая возможность его приема 1 раз в сутки в дозе 500 мг. Препарат выводится медленно, длительно циркулирует в организме, сохраняясь в достаточной концентрации в крови более 24 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. После повторного приема 500 мг препарата 1 раз в сутки стационарные концентрации ЛФ в крови сохраняются в течение 3 дней. Проведено сравнительное исследование эффективности ЛФ при однократном назначении и назначении дважды в день при хламидийном цервиците. Полученные результаты терапевтической и микробиологической эффективности в 88,0% и 85,7% соответственно свидетельствуют о возможности однократного применения препарата.

Активность «новых» ФХ в отношении грамположительных бактерий превышает таковую «старых» (таблица) [4, 5]. Обычно для доказательства большей активности того или

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Чувствительность к ФХ *in vitro* ключевых возбудителей бактериальных инфекций (по материалам общемировых и североамериканских исследований клинических изолятов, 1997–2006 гг.)

Микроорганизм	Доля чувствительных штаммов, %			
	Левифлоксацин	Ципрофлоксацин	Гатифлоксацин	Моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecalis</i> :				
– VSE	65	46	НД	НД
– VRE	НД	0	НД	НД
<i>Staphylococcus aureus</i> :				
– MSSA	87,6-96,2	87,9-95,6	94,8-96,7	95,6
– MRSA	3,8-20,8	1,9-19,1	21,1-24	23,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :				
– Пен-Ч	96,9-100	-	97,9-100	100
– Пен-Р	94,6-100	-	98,1-100	97,3
<i>Haemophilus influenzae</i> :				
– НПБЛ	99,6->99,9	>99,9	99,9	99,9
– ПБЛ	99,9-100	100	99,6	99,6
<i>Escherichia coli</i>	80,4-94,5	80,1-94,4	80,8-92,3	НД
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	95-100	95-98	100-	НД
<i>Proteus mirabilis</i>	91,6	85,9	86,6	НД
<i>Enterobacter cloacae</i>	94-94,5	90,0-91	94,5	НД
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	71-94,2	72,5	69,3-90,4	НД

Примечания: VSE – ванкомициночувствительные энтерококки; VRE – ванкомицинорезистентные энтерококки; MSSA – метициллинчувствительные *S. aureus*, MRSA – метициллинрезистентные *S. aureus*; Пен-Ч – штаммы, чувствительные к пенициллину; Пен-Р – штаммы, устойчивые (резистентные) к пенициллину; НПБЛ – штаммы, не продуцирующие β-лактамазы; ПБЛ – штаммы, продуцирующие β-лактамазы; НД – нет данных. Критерии чувствительности указанных микроорганизмов (согласно CLSI): минимальная подавляющая концентрация (МПК) ≤2 мг/л для ЛФ и ≤1 мг/л – для гатифлоксацина и моксифлоксацина.

иного препарата *in vitro* используют величины МПК, не менее чем в 4 раза отличающиеся от таковых у препарата сравнения [4, 5]. Хотя активность ЛФ в отношении пневмококков (независимо от их чувствительности к пенициллину) только в 2 раза выше, чем у офлоксацина и ципрофлоксацина, она находится в пределах, рекомендованных американским Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) для трактовки микроорганизмов как чувствительных к данному антибиотику. Повышенная антипневмококковая активность ЛФ позволила FDA (Комиссия по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) первым из ФХ одобрить его применение при ВП, вызванных пенициллинрезистентными пневмококками.

ФХ проявляют ограниченную активность в отношении *Enterococcus faecalis*. Так, среди штаммов *E. faecalis*, чувствительных к ванкомицину, только 65% изолятов чувствительны к ЛФ и 46% – к ципрофлоксацину.

Высокую чувствительность к ЛФ сохраняют *Streptococcus pyogenes* (99,9% штаммов) и β-гемолитические стрептококки группы А (99,1–100% штаммов), в то время как среди коагулазонегативных стафилококков доля чувствительных изолятов значительно меньше (54,1%).

ФХ проявляют высокую активность в отношении распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей – *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, причем как не продуцирующих, так и продуцирующих β-лактамазы штаммов. Активность ЛФ в отношении *Escherichia coli* сопоставима с таковой других ФХ (ципрофлоксацин, гатифлоксацин). Антибиотики этого класса обычно активны в отношении *Klebsiella pneumoniae*, хотя штаммы, вырабатывающие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), нередко проявляют устойчивость. Чувствительность *Proteus mirabilis* к ЛФ превышает 90% и несколько выше, чем к другим ФХ. ЛФ и другие ФХ обычно высоко активны в отношении *Enterobacter cloacae* (см. таблицу) [5].

Неферментирующие микроорганизмы менее чувствительны к ЛФ. Если активность антибиотика в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (71–94,2% чувствительных штаммов) и *Stenotrophomonas maltophilia* (по данным исследования SENTRY, 86% чувствительных штаммов) [6] остается довольно высокой, то, например, среди штаммов *Acinetobacter baumannii*, резистентных к цефтазидиму, лишь 19,6% сохраняют чувствительность к ЛФ [7].

Атипичные бактерии и анаэробы

ЛФ проявляет высокую активность в отношении *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, но практически не действует на анаэробы [8–10]. Интерес к этому классу антибиотиков объясняется наличием у ФХ целого ряда позитивных свойств.

Основные особенности ЛФ

Во-первых, ЛФ, подобно β-лактамам и аминогликозидам и в отличие от макролидов, оказывает быстрое бактерицидное действие в отношении большинства чувствительных к нему микроорганизмов. Этому обстоятельству придают все большее значение в связи с ростом числа больных с тяжелыми заболеваниями, а также с различными нарушениями иммунной системы. Если бактериостатические антибиотики (макролиды, тетрациклины и др.) пригодны для лечения легких и среднетяжелых инфекций, то бактерицидные – для лечения заболеваний любой степени тяжести, включая самые тяжелые [3, 4].

Во-вторых, ЛФ, подобно макролидам, и, в отличие от β-лактамов и аминогликозидов, проявляет высокую активность в отношении внутриклеточных возбудителей. Атипичные микроорганизмы играют значительную роль в этиологии многих распространенных инфекций, в частности ВП. При этом они часто проникают и размножаются внутри макрофагов. Пневмококки и золотистые стафилококки также могут выживать и размножаться внутри клеток. Следовательно, спо-

способность уничтожать возбудителей заболеваний, находящихся внутри клеток человеческого организма, является важным достоинством антибактериальных средств.

ЛФ не только хорошо проникает внутрь клеток и проявляют активность в специфических внутриклеточных условиях, как, например, низкий рН. Благодаря бактерицидному действию ЛФ имеет определенные преимущества перед бактериостатическими антибиотиками. Это утверждение можно проиллюстрировать на примере *Chlamydomphila pneumoniae* – внутриклеточного возбудителя, существующего в репликативной и «спящей» формах. ФХ, особенно ЛФ, проявляют высокую активность в отношении обеих форм, в то время как бактериостатические антибиотики – только в отношении репликативной [4, 12, 13].

Третья особенность ЛФ – хорошее проникновение в органы и ткани. Например, концентрация β-лактамов и аминокликозидов в тканях дыхательных путей составляет 60–70% от их концентрации в плазме. Концентрации же ФХ и макролидов в этих тканях значительно превышают плазменные.

Следующее достоинство ЛФ – уничтожение возбудителей с минимальным высвобождением различных компонентов бактериальных клеток. Наибольшей способностью стимулировать образование провоспалительных цитокинов обладает липополисахарид грамотрицательных бактерий. Обильное высвобождение этого эндотоксина из погибших бактерий может привести к развитию серьезных осложнений, вплоть до септического шока. Механизм действия ФХ и аминокликозидов связан с нарушением синтеза соответственно ДНК и белка в микробной клетке. В результате они вызывают меньшее высвобождение эндотоксина, чем β-лактамы антибиотиков, которые нарушают синтез клеточных стенок бактерий [14, 15].

В лабораторных условиях было установлено, что многие антибиотики проявляют постантибиотический эффект, а также способны подавлять размножение микроорганизмов в концентрациях ниже МПК для данных возбудителей (так называемый субМПК-эффект). Антимикробные препараты дозируются с тем расчетом, чтобы их концентрация в очаге воспаления превышала МПК вероятного (или установленного) возбудителя. Тем не менее, после снижения концентрации антибиотика ниже МПК рост и размножение бактерий возобновляются не сразу. Вот этот период «запаздывания» и получил название постантибиотического эффекта. Так, например, наличие постантибиотического эффекта у ЛФ документировано для *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *E.faecalis*, *B.fragilis* и других микроорганизмов [11], причем длительность постантибиотического эффекта в отношении *S.pneumoniae*, MRSA, *K.pneumoniae*, *L.pneumophila* колеблется от 2 до 4,5 ч [11].

Биодоступность ЛФ в таблетках по 500 и 750 мг составляет >99% [16].

Препарат почти не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизменном виде.

У больных со сниженной функцией почек необходима коррекция дозы. У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется [16].

Возрастные, половые и расовые различия, тяжелые внебольничные бактериальные инфекции не влияют на фармакокинетику ЛФ [16].

Применение в гинекологической практике и перинатальные аспекты применения ЛФ

В исследовании японских авторов [17, 18] доказана высокая эффективность и безопасность ЛФ у пациенток с цервицитом (*Chlamydia trachomatis*) и внутриматочными инфекциями. ЛФ вводили по 500 мг в сутки 7 дней, при этом бактериологическая эффективность составила 94,4% (17/18), а клинический эффект – 100% (16/16) на 14-й и

21-й день после окончания лечения цервицита. При этом в 20,9% случаев наблюдались слабые побочные эффекты, в том числе: повышение γ-ГТФ у 2 пациенток, глюкозурия – у 2 пациенток и у 1 пациентки оба этих явления. По результатам исследования авторы предложили широко использовать ЛФ в дозе 500 мг в лечении хламидийного цервицита и внутриматочных инфекций.

ФХ действуют путем ингибирования ДНК-гиразы. Так как они способны проникать через плаценту, могут иметь место мутагенные или канцерогенные эффекты ФХ на развивающийся плод. В исследовании [19] изучена проницаемость плаценты человека для 3 терапевтически важных ФХ: ципрофлоксацина, офлоксацина, ЛФ. Опорным препаратом служил антипириин (проникает в плаценту методом простой диффузии). Средний трансплацентарный трансфер составил 10,0% для ципрофлоксацина, 13,4% – для офлоксацина и 13,2% – для ЛФ, достигая устойчивой концентрации через 30 мин. Средняя трансплацентарная передача и индекс трансплацентарной передачи составил для ципрофлоксацина 3,2% и 0,34, для офлоксацина 3,75% и 0,33, для ЛФ – 3,9% и 0,34. Авторы пришли к выводу, что по результатам исследования *in vitro*, только небольшая часть ФХ попадает к плоду, что свидетельствует о возможном наличии барьеров для ФХ в плаценте.

В публикации [19, 20] проанализированы данные анализа баз данных Medline, Embase, Scopus, Biological Abstracts и Proquest Thesis Dissertation в отношении перинатальных аспектов влияния ФХ, примененных в I триместре беременности. Так, соотношение шансов составило 1,05 (95% ДИ 0,90–1,22) для врожденных пороков развития, 2,6 (95% ДИ 0,36–18,67) для мертворождений, 1,15 (95% ДИ 0,69–1,91) для преждевременных родов и 0,73 (95% ДИ 0,30–1,79) для рождения детей с малой массой тела.

Авторы пришли к выводу о том, что применение ФХ в I триместре беременности не повышает риск ВПР (врожденные пороки развития) (диагностированных после родов), мертворождений, преждевременных родов и рождения детей с малой массой тела.

Тем не менее, CDC (Center for Disease Control and Prevention, США) в своих рекомендациях по лечению заболеваний, передающихся половым путем (2010), запрещает использовать ФХ при беременности, однако в группе женщин в возрасте до 25 лет (высокая группа риска по заражению *Ch.trachomatis*) необходим скрининг на хламидийную инфекцию и применение ЛФ по 500 мг один раз в день 7 дней.

ВЫВОДЫ

Левифлоксацин – фторхинолон с повышенной активностью в отношении пневмококков, который в отличие от ципрофлоксацина и офлоксацина рекомендуется для лечения инфекций дыхательных путей. Он обладает улучшенной фармакокинетикой (в связи с чем эффективен при назначении 1 раз в сутки) и практически 100% биодоступностью при приеме внутрь. Левифлоксацин имеет высокий профиль безопасности, что выгодно отличает его от других фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью (в 2008 г. в США прекращено использование гатифлоксацина, а Европейское медицинское агентство рекомендовало не применять моксифлоксацин в таблетированной форме).

В последние годы для лечения ряда инфекций с успехом используют короткие курсы лечения левифлоксацином в высокой дозе. Они были предложены для повышения бактерицидной активности антибиотика (которая зависит от его концентрации) и снижения риска возникновения резистентности. В США такие курсы (прием левифлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней) официально одобрены для лечения больных ≥18 лет с внебольничными пневмониями, острым бактериальным синуситом, а также с

осложненными инфекциями мочевых путей и острым пиелонефритом у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин).

Учитывая изложенное выше, рекомендуется к применению препарат Новокс производства «Organosyn». Основное вещество левофлоксацин в дозировке 500 и 750 мг в таблетированной форме.

Таким образом, благодаря широкому спектру и высокой

степени антимикробной активности, фармакокинетическим свойствам, хорошей переносимости, низкой токсичности и соблюдению принципа комплаентности, Новокс (левофлоксацин) выделяется среди фторхинолонов, что позволяет включить его в список препаратов, рекомендованных к применению в терапии респираторных, оториноларингологических, кожных, интраабдоминальных и урогенитальных инфекционных заболеваний.

Ефективність застосування левофлоксацину в сучасній клінічній практиці

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

У статті наведені дані про застосування левофлоксацину в сучасній клінічній практиці в умовах зростаючої резистентності патогенних мікроорганізмів до більшості антибіотиків широкого спектра дії. Доведена ефективність левофлоксацину в лікуванні захворювань різних органів та систем.

Ключові слова: левофлоксацин, фторхінолони, резистентність до антибіотиків.

The efficacy of levofloxacin in modern clinical practice

Iu. Davydova, A. Limanska

There are presented the data in levofloxacin utilization in modern clinical practice in conditions of raising resistance of pathogen microorganisms for antibiotics. The efficacy of levofloxacin in the treatment of the diseases of different organs and systems.

Key word: levofloxacin, fluorochinolons, resistance for antibiotics.

Сведения об авторах

Давидова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-16-70

Лиманская Алиса Юрьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? // J. Antimicrob. Chemother. 2000; 46 (Suppl. Topic T1): 17–24.
- Scholar E.M., Pratt W.B. The antimicrobial drugs. – 2nd ed. – Oxford, New York: Oxford University Press; 2000.
- Greenwood D., editor. Antimicrobial chemotherapy. – 4th ed. – Oxford, New York: Oxford University Press; 2001.
- Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств // Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. – Харьков: Константа, 2004. – С. 146–164.
- Brown S.D., Rybak M.J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001–2002, as part of the PROTEKT US study // J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54 Suppl. 1: i7–i15.
- Jones R.N., Sader H.S., Beach M.L. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18 569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2001) // Int. J. Antimicrob. Agents 2003; 22 (6): 551–6.
- Pfaller M.A., Sader H.S., Fritsche T.R. et al. Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime-resistant Gram-negative clinical strains from North American Hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998–2004) // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2006; 56 (1): 63–8.
- Croom K.F., Goa K.L. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States // Drugs 2003; 63 (24): 2769–802.
- Sahm D.F., Benninger M.S., Evangelista A.T. et al. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005) // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007; 136 (3): 385–9.
- Goff D.A., Dowzicky M.J. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycolcycline antimicrobial // J. Med. Microbiol. 2007; 56 (9): 1189–1195.
- Licata L., Smith C.E., Goldschmidt R.M. et al. Comparison of the postantibiotic and postantibiotic sub-MIC effects of levofloxacin and ciprofloxacin on *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* // Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 950–955.
- Shorr A.F., Zadeikis N., Xiang J.X. et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia // Clin. Ther. 2005; 27 (8): 1251–1259.
- Poole M., Anon J., Paglia M. et al. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006; 134 (1): 10–17.
- Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis // Urology 2008; 71: 17–22.
- Anderson V.R., Perry C.M. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection // Drugs 2008; 68 (4): 535–565.
- Levaquin® (levofloxacin tablets, oral solution, injection): US prescribing information. – Raritan (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., 2008.
- Bar-Oz B., Moretti M., Boskovic R. et al. The safety of quinolones—A meta-analysis of pregnancy outcomes // European Journal of Obstetrics and Gynecology. -April 2009-Volume 143, Issue 2, Pages 75–78.
- Sexually transmitted diseases, Treatment recommendations, CDC, 2010.
- Mikamo H., Yamagishi Y., Takahashi K. et al. Clinical study of levofloxacin 500 mg qd in the treatment of cervicitis and intrauterine infections caused by *Chlamydia trachomatis* // Jpn J Antibiot. 2011 Aug;64(4):217–29.
- Polachek H., Holcberg G., Sapir G. et al. Transfer of Ciprofloxacin, Ofloxacin and Levofloxacin Across the Perfused Human Placenta In Vitro // Obstetrical and Gynecological Survey: February 2006. – Vol. 61. – Issue 2. – P. 77–78.

Статья поступила в редакцию 12.10.2015



НОВОКС® -500
НОВОКС® -750

НОВИНКА!!!

**НОВИЙ ПРЕПАРАТ НА РИНКУ
УКРАЇНИ ВІД КОМПАНІЇ
ОРГАНОСІН!!!**

NOVOX®

Новий фторхінолон прицільного влучення!



**ускладнені та неускладнені
інфекції сечовивідних
шляхів (у тому числі
пієлонефрит)**

**ускладнені та неускладнені
гінекологічні інфекції**

**хронічний бактеріальний
простатит
інфекції шкіри та м'яких тканин
синдром діабетичної стопи
септицемія/бактеріємія
інтраабдомінальні інфекції**

**гострий синусит
загострення
хронічного
bronхіту
негоспітальна
пневмонія**

Склад: діюча речовина: левофлоксацин.
1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг або 750 мг;
Фармакотерапевтична група:
Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.
Код АТС J01M A12.

Показання:
Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:
– ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит);
– ускладнені та неускладнені гінекологічні інфекції;
– інфекції шкіри та м'яких тканин.

– хронічний бактеріальний простатит;
– септицемія/бактеріємія;
– інтраабдомінальні інфекції;
– гострий синусит;
– загострення хронічного бронхіту;
– негоспітальна пневмонія.
Противопоказання:

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату.
Епілепсія. Ушкодження сухожилья, пов'язане з прийомом фторхінолонів.
Спосіб застосування та дози.
Препарат приймають 1-2 рази на добу.
Побічні реакції.

Алергічні реакції: іміді – свербіж, висипки; рідко – кропив'янка, бронхоспазм/задишка, нудота, діарея. Іншими небажаними ефектами, які асоціювалися із введенням фторхінолонів, можуть бути екстрасистольні симптоми та інші розлади м'язової системи, алергічні васкуліти, напади порфірії у пацієнтів, хворих на порфірію, та інші.
Упаковка.

По 5 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній упаковці.
Категорія відпуску.
За рецептом.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ

ТОВ "Органосін" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел/факс +38(044) 456 99 33

 **Organosyn**

№ UA/12673/01/01; № UA/12673/01/02

Гнійно-запальні захворювання придатків матки: тактика хірургічного лікування та реабілітація репродуктивної функції

В. С. Страховецький

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

Результати проведених досліджень свідчать, що запропонований нами поетапний підхід до реалізації поставленої мети, починаючи з етапу оперативного лікування гнійно-запальних захворювань придатків матки (ГЗЗПМ), потім відновлення репродуктивної функції і протягом усього гестаційного періоду, дозволяє суттєво поліпшити акушерські і перинатальні наслідки розродження у жінок із ГЗЗПМ в анамнезі. Це дозволяє рекомендувати вдосконалений алгоритм для широкого застосування в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання придатків матки, хірургічне лікування, репродуктивна функція, реабілітація.

На сьогодні клінічний досвід свідчить, що основним методом лікування гнійно-запальних захворювань придатків матки (ГЗЗПМ) залишається хірургічний [1]. У більшості лікувальних закладів при вирішенні питання про об'єм оперативного втручання перевагу віддають органокалічащим операціям, що, в першу чергу, пояснюється прагненням знизити ризик розвитку важких септичних ускладнень в післяопераційний період [2]. Єдиним критерієм оцінювання стану репродуктивних органів для визначення об'єму оперативного втручання залишається суб'єктивний візуальний метод.

При проведенні аналізу гістологічних результатів видалених макропрепаратів при оперативному лікуванні хворих з ускладненими формами ГЗЗПМ виявлено, що обрана традиційна тактика ведення хворих з пельвіоперитонітом у кожної третьої хворої необгрунтовано агресивна [6]. У пацієнток із запальними утвореннями репродуктивної системи лікувальні заходи в половині випадків пов'язані з необгрунтованим розширенням об'єму оперативного втручання [3].

Останні досягнення оперативної лапароскопії, удосконалення методики інвазивних втручань під контролем трансвагінальної ехографії, а також детальне вивчення патоморфозу різних форм гнійно-запальних захворювань органів репродуктивної системи створили передумови для того, що відбувається перегляд традиційних методів радикального видалення органів щодо тактики ведення хворих із запальними захворюваннями маткових труб і яєчників на користь переважно органозберігальних методів лікування [4].

Усе наведене вище служить приводом для розроблення нових тактичних підходів до ведення хворих з ускладненими формами ГЗЗПМ шляхом визначення об'єктивних діагностичних критеріїв гнійно-некротичної деструкції тканин для ургентної гінекології.

На сьогодні не існує лабораторних методів, що об'єктивно оцінюють ступінь пошкодження гематоперитонеального бар'єра при різних видах ГЗЗПМ, що дозволяють визначити ступінь ризику органозберігальних операцій для ургентної гінекології, відсутні чіткі лабораторні критерії, що визначають прогноз, ризик виникнення септичних ускладнень [7]. Зокрема, остаточно не вирішена проблема оцінки маркерів

наявності гнійно-деструктивного процесу в придатках матки при ускладнених формах ГЗЗПМ [5]. Невирішеними залишаються питання відновлення репродуктивної функції жінок, які перенесли оперативне лікування ГЗЗПМ, включаючи і методи допоміжних репродуктивних технологій, а також клінічний перебіг вагітності і пологів у цих пацієнток.

Усе наведене вище свідчить про актуальність наукової проблеми, що вивчається, вирішення якої дозволить підвищити ефективність лікування ГЗЗПМ та відновити репродуктивну функцію жінок.

Мета дослідження: зниження частоти порушень репродуктивної функції в жінок з ГЗЗПМ на основі вивчення клінічних, функціональних, ендокринологічних імунологічних і мікробіологічних особливостей, а також розроблення і впровадження алгоритму прогностичних, діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження носили поетапний характер.

На першому етапі застосовували традиційну тактику ведення пацієнток з ускладненими формами ГЗЗПМ, вивчали необхідність і можливість впровадження в практику сучасних ендоскопічних технологій.

На другому етапі впроваджували вдосконалену (оптимізовану) тактику ведення цієї категорії хворих та розробляли методику прогнозування ГЗЗПМ.

На третьому етапі проводили реабілітацію репродуктивної функції жінок, що перенесли оперативне лікування ГЗЗПМ.

На четвертому етапі вивчали особливості перебігу вагітності у жінок, що перенесли оперативне лікування ГЗЗПМ та відновили репродуктивну функцію.

За клінічним перебігом, результатами патоморфологічних досліджень і результатом захворювання виділено дві клінічні форми ГЗЗПМ: неускладнена і ускладнена. До неускладнених (гострі сальпінгіти) відносили випадки, що супроводжуються обов'язковою наявністю мінімальних критеріїв (за системою УРС і ВОЗ) з незначними змінами клініко-лабораторних показників, даними огляду і УЗД, які підтверджують наявність патологічного процесу запального характеру. При своєчасній діагностиці і адекватній терапії процес обмежувався ушкодженням ендосальпінксу з подальшою регресією запальних змін. У разі пізньої або неадекватної терапії патологічний процес переходив в ускладнену форму – піосальпінкс, піовар або тубооваріальне утворення (ТОУ). При цьому перспектива подальшого народження дітей була різко знижена або проблематична, а одужання наставало лише після хірургічного лікування.

На трьох етапах на підставі проведеного обстеження, отриманих результатів лапароскопічної картини і гістологічного вивчення операційного матеріалу хворих було розподілено на три клінічні групи (про- і ретроспективні

дані): основна (ускладнені форми ГЗЗПМ), група порівняння (неускладнені форми) і група реабілітації. Відповідно до мети і завдань роботи обстежено і проліковано 378 жінок з ГЗЗПМ, яких розділили на групи:

- основна (1-а) група – 171 пацієнтка;
- група порівняння (2-а) – 107 хворих;
- група реабілітації (3-я) – 100 пацієнток.

Група вагітних (4-а група) була представлена 52 жінками, які завагітніли після загальноприйнятих та вдосконалених заходів.

Контрольна-1 група (5-а) була представлена 50 здоровими жінками репродуктивного віку.

Контрольна-2 група включала 50 здорових жінок, які народжували вперше.

Критеріями включення в основну групу були: гнійний запальний процес матки і придатків у стадії загострення – піосальпінкс, піовар, ТОУ з морфологічним підтвердженням діагнозу; згода пацієнток на участь у дослідженні; вік від 15 до 35 років (ранній і середній репродуктивний). Критеріями виключення з основної групи були: вік обстежених до 15 або старше 35 років; наявність вагітності і післяпологового періоду; пухлини матки і придатків; запальний процес внутрішніх статевих органів поза загостренням; неускладнені форми ГЗЗПМ.

Критеріями включення в групу порівняння були: підтверджений клінічними, лабораторними і інструментальними методами дослідження неускладнений запальний процес придатків матки; вік від 15 до 35 років; інформована згода пацієнтки на участь у дослідженні. Критеріями виключення з групи порівняння були вік до 15 і після 35 років; наявність вагітності і післяпологового періоду; пухлини матки або придатків; запальний процес внутрішніх геніталій поза загостренням; ускладнені форми запального процесу придатків матки.

Критеріями включення в групу реабілітації були: бажання пацієнтки реалізувати репродуктивну функцію; перенесене оперативне лікування ГЗЗПМ; вік від 20 до 40 років; інформована згода пацієнтки на участь у дослідженні. Критеріями виключення з групи порівняння були вік до 20 і після 40 років; пухлини матки або придатків.

Основну групу і групу реабілітації було розподілено на відповідні підгрупи з урахуванням тактики проведення лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів:

- підгрупа 1.1. – 71 пацієнтка, яка отримувала загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи при оперативному лікуванні ГЗЗПМ;
- підгрупа 1.2. – 100 пацієнток, які отримували вдосконалений нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів при оперативному лікуванні ГЗЗПМ;
- підгрупа 3.1. – 50 пацієнток після оперативного лікування ГЗЗПМ, яким проводили загальноприйнятні реабілітаційні заходи;
- підгрупа 3.2. – 50 пацієнток після оперативного лікування ГЗЗПМ, які отримували вдосконалений нами алгоритм реабілітаційних заходів.

Жінки підгруп 1.1 і 3.1 отримували лікувально-профілактичні і реабілітаційні заходи згідно з протоколами МОЗ України.

Особливими моментами лікувально-профілактичних заходів у пацієнток підгрупи 1.2. були:

- лапароскопічний доступ через підребер'я ліворуч з 30 або 45 оптикою з метою адекватної ревізії черевної порожнини;
- виконання операції виключно в положенні Фоллера або «анти-Тренделенбурга» з метою запобігання поширенню гнійно-запального процесу в черевній порожнині;
- використання 3 портів для маніпуляторів (в клубових зонах з обох боків і в надлобковій зоні) для адекватного виконання необхідного обсягу операції;
- обов'язкове введення в черевну порожнину мікроіригаторів через клубові зони з обох боків, за необхідності силіко-

нової трубки діаметром 10 мм і гумової рукавички через одну з ділянок;

- лаваж антисептичними розчинами через мікроіригаторні трубки протягом 2 діб післяопераційного періоду тричі на добу з метою пригнічення запалення в залишених тканинах;
- введення на 3-ю добу післяопераційного періоду через мікроіригатор гелевого протиспайкового бар'єра з антизапальними та антибактеріальними властивостями та одночасне видалення обох мікроіригаторів.

Для прогнозування ГЗЗПМ проводили системний збір первинного матеріалу і сформували спеціальну вкопіювальну карту (анкету), що є структурованим і формалізованим варіантом історії хвороби, куди виносили відомості про цілу низку ознак (облікові ознаки) на кожну жінку, отримані на момент звернення до медичного закладу і під час подальшого моніторингу. Дані ознаки ми розглядали як потенційні діагностичні критерії. Як додаткові критерії прогнозування використовували експрес-діагностику важких бактеріальних інфекцій, що проводили за допомогою імунохроматографічного тесту напівкількісного визначення прокальцитоніну.

Особливими моментами реабілітації репродуктивної функції жінок, які перенесли оперативне лікування ГЗЗПМ, були:

- адекватна обсягу втручання антибактеріальна, інфузійна та протизапальна терапія;
- обов'язкове застосування ферментотерапії з 3-ї доби післяопераційного періоду протягом 10 діб;
- фізіотерапія з 12-ї доби післяопераційного періоду протягом наступних 2 тиж з протизапальною та антиадгезивною метою (використання електростимуляції з цинком та магнізією, електрофорезу з лідазою, ультразвуку з гідрокортизоном на гіпогастральну ділянку);
- гормонотерапія комбінованими оральними контрацептивами (КОК) протягом 3 міс з метою збереження ооцитарного резерву;
- через 3 міс – визначення репродуктивної тактики із застосуванням: діагностики гормонального стану пацієнтки а також second look лапароскопії (у випадку збереженого стану маткових труб та яєчників пацієнткам дозволялось відкрите статеве життя протягом 1 року, у випадку зниженої функції яєчників при збереженій функції маткових труб проводили стимуляцію овуляції з наступною інсемінацією, у випадку відсутності маткових труб пацієнтки підпадали під програму ДРТ).

4-а група вагітних була розподілена на дві підгрупи залежно від використаних лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів:

- 4.1 – 13 жінок, які отримували загальноприйнятні лікувально-профілактичні та реабілітаційні заходи;
- 4.2. – 39 жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм на всіх етапах.

Відносно всіх хворих застосовували методи клінічного, функціонального та лабораторного обстеження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що клінічний перебіг ГЗЗПМ залежить від віку жінок. Найбільш виражена симптоматика: інтоксикація, гіпертермія, больовий синдром, порушення функції сечового міхура і кишечника зустрічаються у жінок 18–25 років. Порівняно з віком 26–35 років клінічні прояви мають місце частіше на 18,4%, а після 35 років – на 27,8% відповідно.

Результати морфологічних досліджень після оперативного лікування ГЗЗПМ у віковому аспекті свідчать, що у жінок після 35 років переважають (93,2%) деструктивні зміни (ТОУ з абсцедуванням); в віці 26–35 років – частка цих змін в три рази менша (31,1%), у віці 18–25 років – складає лише

14,7%. Отримані дані свідчать про необхідність розширення проведення органозберігальних оперативних втручань, особливо у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією.

У хворих з ускладненими формами ГЗЗПМ спостерігається активація судинно-тромбоцитарної і коагуляційної ланок гемостазу на фоні пригнічення системи фібринолізу. Встановлена пряма кореляційна залежність рівнів фібриногену ($r=+0,63$) і розчинних фібрин-мономерних комплексів ($r=+0,67$) з наявністю структурних змін у вогнищі інфекції. При генералізації ГЗЗПМ розвивається гіперкоагуляційний синдром, що супроводжується змінами внутрішньотканинної перфузії і поліорганної дисфункції, які відображають ступінь деструктивних змін в гнійному вогнищі.

Використання шкали SAPS при оцінюванні клінічного перебігу ГЗЗПМ дозволяє диференційовано підійти до моніторингу стану пацієнток і вибору оптимізованого лікування. При неускладнених формах тяжкість стану хворих складає $8,6 \pm 0,5$ бала, а за наявності поліорганних дисфункцій – $12,2 \pm 0,7$ бала.

Лише оперативне лікування ГЗЗПМ не призводить до повної реабілітації жінок та відновлення репродуктивної функції. Це зумовлено імунними (зниження функціональної активності фагоцитів та збільшення сироваткового інтерферону) та ендокринними порушеннями (ановуляція та недостатність лютеїнової фази), а також змінами біоценозу статевих шляхів (пригнічення лактофлори, розширення спектра і збільшення чисельності умовно-патогенної мікрофлори).

Перебіг вагітності та пологів після оперативного лікування ГЗЗПМ характеризується високим рівнем передчасних пологів ($17,9 \pm 1,8\%$); плацентарної дисфункції ($46,4 \pm 4,4\%$); аномалій пологової діяльності ($28,6 \pm 2,8\%$) і дистресу плода ($28,6 \pm 2,7\%$).

Перинатальні наслідки розродження жінок після опера-

тивного лікування ГЗЗПМ свідчать про високий рівень внутрішньоутробного інфікування ($35,7 \pm 2,8\%$); асфіксії середнього ($28,6 \pm 2,5\%$) та важкого ступеня ($17,5 \pm 1,8\%$); постгіпоксичної енцефалопатії ($28,6 \pm 2,8\%$). Сумарні перинатальні втрати складають $76,9\%$.

Використання вдосконаленого нами алгоритму прогностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів дозволяє:

- знизити частоту післяопераційних ускладнень на $10,4\%$;
- зменшити рівень рецидиву ГЗЗПМ на $16,2\%$;
- знизити частоту порушень менструальної функції та передменструального синдрому на $18,3\%$;
- збільшити рівень відновлення репродуктивної функції на $52,0\%$;
- під час наступної вагітності зменшити акушерську патологію (передчасні пологи – на $11,1\%$; аномалії пологової діяльності – на $17,0\%$; дистрес плода – на $12,3\%$);
- покращити перинатальні наслідки розродження: знизити частоту середньотяжких форм асфіксії новонароджених на $18,6\%$; внутрішньоутробного інфікування – на $19,4\%$ і сумарних перинатальних втрат – на $51,3\%$.

ВИСНОВКИ

Таким чином, як свідчать результати проведених досліджень, запропонований нами поетапний підхід до реалізації поставленої мети і завдань, починаючи з етапу оперативного лікування гнійно-запальних захворювань придатків матки (ГЗЗПМ), потім відновлення репродуктивної функції і протягом усього гестаційного періоду, дозволяє суттєво поліпшити акушерські і перинатальні наслідки розродження у жінок із ГЗЗПМ в анамнезі. Це дозволяє рекомендувати вдосконалений алгоритм для широкого застосування в практичній охороні здоров'я.

Гнойно-воспалительные заболевания придатков матки: тактика хирургического лечения и реабилитация репродуктивной функции В.С. Страховецкий

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что предложенный поэтапный подход к реализации поставленной цели, начиная с этапа оперативного лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ), а затем восстановления репродуктивной функции и ведения всего гестационного периода, позволяет существенно улучшить акушерские и перинатальные исходы родоразрешения женщины с ГВЗПМ в анамнезе. Это позволяет рекомендовать усовершенствованный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания придатков матки, хирургическое лечение, репродуктивная функция, реабилитация.

Pyoinflammatory diseases of appendages of uterus: tactics of surgical treatment and rehabilitation of reproductive function V.S. Strahovetsky

Results of the spent researches testify that the offered stage-by-stage approach to the object in view decision, since a stage of operative treatment of pyoinflammatory diseases of appendages of uterus, and then restoration of reproductive function and conducting all gestational period, allows to improve essentially obstetrical and perinatal outcomes of delivery women with pyoinflammatory diseases of appendages of uterus in anamnesis. It allows recommend improved algorithm for wide use in practical public health services.

Key words: pyoinflammatory diseases of appendages of a uterus, surgical treatment, reproductive function, rehabilitation.

Сведения об авторе

Страховецкий Виталий Сергеевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (097) 657-97-69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В., Белобородов С.М., Холин А. Современные принципы антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Проблемы репродукции. – 2015. – № 6. – С. 31–38.
2. Борзова У.В. Гнійне запалення придатків матки та їх клініко-лабораторна діагностика / У.В. Борзова, С.П. Кривошия // Здоров'я України. – 2013. – № 7. – С. 79–88.
3. Виговський К.М. Запальні захворювання матки та придатків: патогенез, клініко-морфологічна характеристика / К.М. Виговський, Б.І. Романюк, А.Д. Стрижнева. – К., 2012. – 280 с.
4. Воронцова О.Р. Можливість виконання органозберігаючих операцій при гнійно-запальних захворюваннях придатків матки в екстренній хірургії /

- О.Р. Воронцова, М.Ю. Кириленко, В.С. Гладишук // Вісник хірургії. – 2014. – № 2. – С. 190–197.
5. Гуртовой Б.Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии / Б.Л. Гуртовой, В.И. Кулаков, С.Д. Воропаева. – М.: Трида-Х, 2014. – 176 с.
6. Кагличенко Б.І. Морфологічний аспект гострого запалення придатків матки у жінок репродуктивного віку // Б.І. Кагличенко, М.Д. Ветрова, Г.М. Чарівна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 6. – С. 65–70.
7. Решетникова Н.С. Современные аспекты этиопатогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза / Н.С. Решетникова // Вестн. Бурятского госуниверситета. – 2010. – № 12. – С. 260–263.

Статья поступила в редакцию 11.09.2015

ЕДИНАЯ СИСТЕМА РЕЕСТРА ПАЦИЕНТОВ БУДЕТ ВВЕДЕНА В СЛЕДУЮЩЕМ ГОДУ ПО ВСЕЙ УКРАИНЕ

Об этом во время конференции "Приоритетные вопросы деятельности учреждений здравоохранения и современные подходы к их решению" сказал Министр здравоохранения Украины Александр Квиташвили.

"Главная составляющая реформы - это автономия больниц и медицинских учреждений. Заведение должно само зарабатывать средства и ими распоряжаться. Начнем в следующем году проводить единую систему реестра пациен-

тов по всей Украине. Для этого есть деньги Всемирного банка", - сказал А.Квиташвили.

Напомним, что электронная система реестра пациентов работает в клиниках Государственного управления делами уже три года.

Также система расчета стоимости услуг в сети клиник ГУД уже работает три месяца. За услуги пациенты, которые готовы обслуживаться в сети, могут рассчитаться в банковском терминале. Этот пилот-

ный проект был разработан специалистами клиники.

Отметим, что конференция проходит в помещении Государственного научного учреждения "НПЦ профилактической и клинической медицины" Государственного управления делами. В холле учреждения проходит выставка 60 моделей медицинской аппаратуры, изделий медицинского назначения научных учреждений НАН Украины.

<http://www.unn.com.ua>

УЧЕНЫЕ УТВЕРЖДАЮТ О ПОЛНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ КЕСАРЕВОГО СЕЧЕНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Австралийские исследователи утверждают, что операция кесаревого сечения не связана с отдаленными негативными последствиями для здоровья детей.

Изучению последствий операции кесаревого сечения для здоровья рожениц и младенцев посвящены тысячи научных работ. До сих пор исследователи были едины во взглядах на то, что кроме непосредственной опасности, вызванной хирургическим вмешательством и не совсем естественным способом появления на свет, такие операции связаны и с отдаленными последствиями.

Например, принято считать, что у детей, появившихся на свет с помощью кесаревого сечения, повышен риск развития метаболических нарушений, аллергии (в том числе астмы), и даже могут появиться проблемы с развитием мозга и психики.

Между тем, ученые из университета австралийского города Мельбурн (University in Melbourne) на протяжении 7 лет наблюдали группу детей численностью более 5 100 человек. Наблюдение каждого ребенка начиналось с момента его появления на свет и продолжалось до достижения детьми возраста 7 лет.

Исследователей интересовало, оказывает ли влияние на здоровье малышей способ их появления на свет.

Авторы этого исследования утверждают, что им не удалось обнаружить связь между операцией кесаревого сечения, выполненной матерям малышей, и повышенным риском развития у них избыточного веса.

Ученые из Мельбурна обнаружили, что в этом отношении главным фактором риска было наличие ожирения у матери ребенка, а не способ, с помо-

щью которого он появился на свет.

Более того, эти исследователи обнаружили, что в возрасте 2-3 лет состояние здоровья "кесаревых" детей было в целом лучше по сравнению с их сверстниками, которые появились на свет естественным путем.

А в возрасте 6-7 лет "кесаревы" дети обладали более развитыми социальными навыками.

"Не вызывает сомнения то факт, что операции кесаревого сечения должны выполняться исключительно по медицинским показаниям. Однако рождение ребенка с помощью такой операции не является поводом для какого-то особого беспокойства со стороны его родителей", - отмечает руководитель этого исследования профессор Элизабет Уэстрапп (Elizabeth Westrupp).

Источник: www.health-ua.org

Деякі аспекти залізодефіцитної анемії у вагітних

О.М. Албота

Пологовий будинок № 1 м. Чернівці

У статті наведені результати дослідження ефективності застосування препарату Суфер® з метою корекції залізодефіцитної анемії у вагітних порівняно з препаратами інших груп. На тлі застосування Суфер® стан вагітних значно покращувався, що підтверджується даними об'єктивних і лабораторних досліджень. Препарат добре переноситься вагітними і не чинить несприятливого впливу на плід.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія у вагітних, Суфер®, добра переносимість, гематокрит, гемоглобін, покращення картини крові, підвищення рівня гемоглобіну.

Анемія – патологічний стан, що характеризується зниженням концентрації гемоглобіну та у більшості випадків – зменшенням кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові.

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) під час вагітності – це стан, зумовлений зниженням вмісту заліза у сироватці крові у зв'язку зі збільшенням об'єму циркулюючої крові та потреби в мікроелементі, зниженням його депонування, високим темпом росту плода. Це одно з найбільш поширених ускладнень вагітності, що негативно впливає на перебіг вагітності, пологів, стану плода та новонародженого.

За даними ВООЗ частота ЗДА у вагітних в різних країнах коливається від 21% до 80% (за рівнем гемоглобіну) та від 49% до 99% (за рівнем сироваткового заліза). За офіційними даними МОЗ України, в 2012 році анемію було діагностовано у 41,24% вагітних. Це цифри встановлених діагнозів, а латентний залізодефіцит до кінця вагітності спостерігається у 50–100% жінок.

Класифікація

Є декілька класифікацій, що ґрунтуються на етіологічних, патогенетичних та гематологічних ознаках. В абсолютній більшості (98–99%) випадків анемія у вагітних є результатом залізодефіциту.

Стадії дефіциту заліза (ДЗ):

- передлатентний ДЗ, при якому знижуються запаси заліза в депо, однак надходження його для гемопоєзу достатне;
- латентний ДЗ, що характеризується повним виснаженням запасів заліза в депо, зниженням рівня феритину в сироватці крові, підвищенням загальної залізозв'язувальної здатності сироватки крові та рівня трансферину.

Експертами ВООЗ прийнята така класифікація анемії у вагітних:

- анемія легкого ступеня важкості – концентрація Нб в крові від 90 до 110 г/л;
- помірно виражена анемія – концентрація Нб в крові від 89 до 70 г/л;
- важка анемія – концентрація Нб в крові менше за 70 г/л.

За часом виникнення ЗДА розрізняють: ЗДА, що виникла під час вагітності, та ЗДА, що існувала до початку вагітності, – хронічна.

Частіше спостерігають ЗДА, пов'язані з вагітністю. У більшості жінок до 28–30 тиж вагітності виникає анемія, зумовлена нерівномірним збільшенням об'єму циркулюючої

плазми крові та об'єму еритроцитів. Таким чином показник гематокриту знижується з 40% до 32%, кількість еритроцитів зменшується з 4 до $3,5 \times 10^{12}/л$, концентрація гемоглобіну – зі 140 до 110 г/л (з I до III триместру). Порівняно з анемією, що розвивається під час вагітності, анемія вагітних перебігає складніше, бо є ускладненням вагітності. За наявності у вагітних анемії до вагітності організм, як правило, встигає адаптуватися.

Причини розвитку ЗДА у вагітних:

- ДЗ, зумовлений його утилізацією на потреби фетоплацентарного комплексу і підвищене використання заліза, спрямований на збільшення маси циркулюючих еритроцитів;
- зниження вмісту заліза в харчуванні, що пов'язане з методиками приготування їжі та відсутністю в раціоні достатньої кількості сирих овочів та фруктів, білків тваринного походження (молоко, м'ясо, риба);
- нестача необхідних для засвоєння заліза вітамінів (аскорбінова кислота та інші);
- захворювання печінки (гепатоз, прееклампсія), за яких порушуються процеси депонування феритину та гемосидерину та виникає недостатність синтезу білків, що транспортують залізо;
- часті пологи з коротким інтервалом між ними;
- ранні гестози, які унеможливають процеси всмоктування в травному тракті елементів заліза, магнію, фосфору, необхідних для кровотворення;
- багатоплідна вагітність;
- лактація;
- хронічні інфекційні хвороби;
- отруєння навколишнього середовища хімічними речовинами, пестицидами, висока мінералізація води, що знижує засвоєння заліза з продуктів харчування.

Патогенез

Розвиток ЗДА при вагітності є результатом порушення рівноваги між підвищеним використанням заліза та його надходженням в організм. Залізо бере участь у тканинному диханні, у зв'язку з чим для ЗДА вагітних характерні тканинна гіпоксія та пов'язані з нею ускладнення. При ЗДА знижується вміст заліза в сироватці крові, кістковому мозку та депо, що призводить до порушення синтезу гемоглобіну. Гемоглобін забезпечує зв'язування транспорту та передачу кисню.

При ДЗ у вагітних виникає гемічна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних порушень та призводить до розвитку гіпоксії.

Зміни при ЗДА обмінного, волемічного, гормонального, імунного характеру призводять до розвитку акушерських ускладнень, частота яких прямо корелює зі ступенем важкості анемії.

Клінічні ознаки та симптоми

Клінічні прояви ЗДА залежать від ступеня ДЗ та швидкості його розвитку.

У легких випадках анемії загальні симптоми можуть бути відсутні, оскільки компенсаторні механізми забезпечують фізіологічну потребу тканин у кисні.

Клінічна симптоматика з'являється, зазвичай, при анемії середнього ступеня важкості та наростає при важкій анемії. Скарги вагітних такі:

- загальна слабкість, швидка втома;
- запаморочення, головний біль, шум у вухах;
- серцебиття;
- задишка;
- втрата свідомості;
- безсоння;
- порушення ковтання з відчуттям стороннього тіла в трахеї (синдром Пламера–Вінсона).

Під час об'єктивного обстеження вагітних виявляють:

- блідість шкірних покривів та слизових оболонок;
- сухість шкіри;
- можливу легку жовтяницю рук та носогубного трикутника внаслідок порушення обміну каротину при ЗДА;
- м'язову слабкість;
- стоматити, хейліти;
- сухість, ламкість волос та нігтів.

Усі ці ознаки порушення трофіки епітеліальних тканин пов'язані з тканинною сидеропенією та гіпоксією.

При тривалій анемії можливі порушення функцій паренхіматозних органів, що розвинулись на тлі дистрофічних процесів, які зумовлені хронічною гіпоксією.

Діагностика

Лабораторна діагностика: концентрація гемоглобіну; кількість еритроцитів, кольоровий показник; гематокрит (зниження до 30% та менше); концентрація заліза в плазмі крові (в нормі 13–32 мкмоль/л); загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові; насичення трансферину (НТ) залізом; повне морфологічне дослідження крові з визначенням кількості ретикулоцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та юних форм.

З розвитком захворювання концентрація заліза знижується, загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові збільшується і як результат насичення трансферину залізом знижується до значень менше 16% (в нормі 35–50%).

Критерії ЗДА у вагітних

- концентрація гемоглобіну в крові менше за 110 г/л;
- кольоровий показник менше за 0,85;
- мікро- та анізоцитоз;
- середній діаметр еритроциту менше за 6,5 мкм;
- сироваткове залізо – менше за 12,6 мкмоль/л, НТ – менше за 16%.

Клінічні рекомендації

При виявленні причин розвитку ЗДА основне лікування повинно бути спрямоване на їхнє усунення (лікування ентеїриту, корекція харчування та інше).

Лікарські засоби з препарату заліза є методом вибору при корекції залізодефіциту та рівня гемоглобіну у вагітних

із ЗДА. Їм слід надавати перевагу над харчовими продуктами, що містять залізо.

В Україні, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів, зареєстрований та дозволений до застосування у вагітних заліза сахарат для внутрішньовенного введення Суфер® («Юрія-Фарм»).

У нашій клініці даний препарат при лікуванні анемії застосовано у 10 вагітних з анемією середнього та важкого ступеня.

Ми оцінювали ефективність даного препарату порівняно з лікуванням залізовмісними препаратами інших груп.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Спостереження проводили за вагітними з анеміями середнього та важкого ступеня (відповідно рівень гемоглобіну у всіх вагітних був нижче 90 г/л).

Середній вік склав 24±1,3 року. Термін гестації від 23-го до 30-го тижня вагітності. Вагітних лікували у відділенні патології вагітності з ліжками екстрагенітальної патології пологового будинку № 1 м. Чернівці.

Обстеження включало визначення вмісту гемоглобіну, гематокриту, заліза, загальної залізов'язувальної здатності плазми крові, характеристику клінічних проявів анемії.

Діагноз анемії встановлювали на підставі Наказу МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. та критеріїв, запропонованих в рекомендаціях The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2000).

З метою корекції анемії вагітним призначали препарат Суфер® у формі розчину для парентерального введення, в 1 мл 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид цукрового комплексу. Дану дозу вводили один раз на добу протягом п'яти днів.

Період спостереження склав 2 тиж. Паралельно проводили об'єктивізацію стану фетоплацентарного комплексу.

Клінічний ефект оцінювали після закінчення періоду спостереження за клінічними та лабораторними ознаками.

Можливу шкідливість препарату визначали за динамікою показників біохімічного аналізу крові (загальний білок, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ)).

Статистичне оброблення даних проводили з використанням програми STATISTICA 6.1 («StatSoft Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Симптоми анемії у вагітних суттєво погіршували їхнє самопочуття. Найбільш частими проявами анемії були: загальна слабкість (100% вагітних), втома (80%), запаморочення (60%), погіршення апетиту (50% вагітних), тахікардія (60% пацієнток), задишка (40% пацієнток). Через 2 тижні на тлі застосування Суфер® препарату у більшості вагітних спостерігається значне покращання самопочуття, зменшення клінічних проявів анемії (таблиця).

Зміни симптомів анемії на тлі застосування препарату Суфер®

Симптоми	До лікування		Після лікування	
	n=10	%	n=10	%
Загальна слабкість	10	100	4	40
Підвищена втома	8	80	3	30
Запаморочення	6	60	-	
Погіршення апетиту	5	50	1	10
Тахікардія	6	60	1	10
Задишка	4	40	-	

Таким чином, на тлі лікування значно покращувалось самопочуття вагітних.

Анемія середнього ступеня важкості діагностовано у 6 вагітних (середній рівень гемоглобіну склав до лікування 92 г/л), важкого ступеня – 4 вагітних (середній рівень гемоглобіну склав 75 г/л). Після лікування середній рівень гемоглобіну у вагітних з помірною анемією склав 98%, у вагітних з важкою анемією – 84,2%. Рівень сироваткового заліза до лікування у вагітних з анемією середнього ступеня складав $6,74 \pm 1,75$ мкмоль/л, у вагітних з важкою анемією $5,18 \pm 3,65$ мкмоль/л відповідно. Після лікування рівень сироваткового заліза вагітних з анемією середнього ступеня складав $8,1274 \pm 0,43$ мкмоль/л, у вагітних з важкою анемією $6,78 \pm 2,4$ мкмоль/л.

Кількість еритроцитів в 1 л крові у вагітних з анемією середнього ступеня становила $2,63 \pm 0,39 \times 10^{12}$ /л до лікування та $2,96 \pm 0,14 \times 10^{12}$ /л – після лікування, у вагітних з анемією важкого ступеня $2,34 \pm 0,36 \times 10^{12}$ /л до лікування та $2,75 \pm 0,45$ після лікування відповідно.

Некоторые аспекты железодефицитной анемии у беременных Е.Н. Албота

В статье приведены результаты исследования эффективности применения препарата Суфер® с целью коррекции железодефицитной анемии у беременных по сравнению с препаратами других групп. На фоне применения препарата Суфер® состояние беременных значительно улучшалось, что подтверждается данными объективных и лабораторных исследований. Препарат хорошо переносится беременными и не оказывает неблагоприятного влияния на плод.

Ключевые слова: железодефицитная анемия у беременных, Суфер®, хорошая переносимость, гематокрит, гемоглобин, улучшение картины крови, повышение уровня гемоглобина.

Включення в терапію заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу зумовило достовірне підвищення показників гемоглобіну, сироваткового заліза, еритроцитів в плазмі крові ($p < 0,01$).

При застосуванні препарату не відзначено побічної дії чи непереносимості препарату, а також зміни рівня АлАТ, АсАТ, білірубіну, що свідчить про задовільну переносимість препарату вагітними.

При об'єктивізації стану плодів у жодному випадку при лікуванні препаратом Суфер® не спостерігалось погіршення.

ВИСНОВКИ

1. Парентеральне застосування заліза (III) гідроксид цукрового комплексу покращує показники крові (підвищує рівень еритроцитів, гемоглобіну, сироваткового заліза) у вагітних з залізодефіцитними анеміями ($p < 0,01$).

2. Препарат Суфер® не шкідливий для використання у вагітних, не спричинює побічної дії чи алергічних реакцій.

Some aspects of iron deficiency anemia in pregnant A. Albota

This work presents the results of research on the effectiveness of the medical treatment Sufer® in correction of iron deficiency anemia of pregnant women comparing to other groups of drugs. After using Sufer® condition of pregnant women significantly improved, it was confirmed objectively and by laboratory research. Medical treatment was well tolerated by pregnant and has no adverse effects on the fetus.

Key words: iron deficiency anemia in pregnant, Sufer®, good tolerability, hematocrit, hemoglobin, blood picture improvement, increase hemoglobin.

Сведения об авторе

Албота Елена Николаевна – Родильный дом № 1, 58001, г. Черновцы, ул. Главная, 129; тел.: (050) 675-81-51

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е., Сопоева Ж.А. Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом // Пробл. репрод. – 2002. – № 6. – С. 30–34.
- Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии // РМЖ. – 1997. – № 5. – С. 1234–1242.
- Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. (2004) Физиология метаболизма железа. Анемия, 1: 3–10.
- Astor B.C., Muntner P., Levin A. et al. (2002) Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). Arch. Intern. Med., 162(12): 1401–1408.
- Beaufreere B., Bresson J.L., Briand A. et al. Iron and pregnancy // Arch. Pediatr. – 1995. – Vol. 1. – P. 1209–1218.
- Conrad M.E. Iron Overloading Disorders and Iron Regulation // Seminars in Hematol. – W.B. Saunders Company, 1998. – Vol. 1. – P. 1–4.
- Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D. Iron deficiency: the global perspective // Adv. Exp. Med. Biol. – 1994. – Vol. 356. – P. 219–228.
- The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2000) IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. Am. J. Kidney Dis., 37(1 Suppl. 1): S182–S238.
- Frewin R., Henson A., Provan D. Iron deficiency anaemia // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 360–363.

Статья поступила в редакцию 19.10.2015

Беременные женщины в древности носили украшения с гранатом,
дабы роды прошли легко и без осложнений,
а малыш увидел свет здоровым и выносливым...

Fe насыщает...
Fe оберегает...
Fe сохраняет...

Fe СУФЕР®
Sufer®

для быстрого устранения
дефицита железа
при анемии беременных



ЮРІЯ·ФАРМ



Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМОЗ України № ІА/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Склад. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. Лікарська форма. Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Антіанемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. В03А С02. Показання. Залізодефіцитні стани: – при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоетином), – при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечника). Протипоказання. Печерчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. Побічна дія. Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіння, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, блідість, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції: біль і набряк. Категорія відпуску. За рецептом.

Оптимизация микроинвазивного хирургического лечения миомы матки

А.Л. Тихомиров

РМЖ, 28 августа 2008 г, № 19. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. Специальный номер

Ишемия – «ахиллесова пята» миомы матки. При прекращении кровоснабжения миоматозных узлов любым методом (эмболизация маточных артерий – ЭМА, трансвагинальная окклюзия, лапароскопическое или лапаротомическое лигирование маточных артерий) в них происходят дегенеративные процессы, приводящие к необратимому уменьшению их размеров. На микроскопическом уровне миоматозные узлы подвергаются дегидратации, коагуляционному некрозу, гиалинозу и в дальнейшем кальцифицируются, четко отграничиваясь от окружающего миометрия.

Из основных законов патологической физиологии известно, что если ишемизация подвергается «стерильная» ткань, то развивается так называемый коагуляционный вариант некроза. Если же ткань содержит микроорганизмы, то в результате ишемии развивается калеквационный некроз. Сам механизм ЭМА рассчитан на развитие коагуляционного некроза, в то время как калеквационный некроз, можно сказать, перечеркивает весь смысл такого метода лечения.

В настоящее время наиболее распространенным ишемизационным методом органосохраняющего лечения миомы матки является ЭМА. Как известно, доступ к маточным артериям осуществляется посредством пункции правой бедренной артерии по стандартной методике Сельдингера. Перед непосредственным введением эмболизата производится селективная ангиография маточной артерии слева и справа (рис. 1–2), на которой видна аномально сформированная сосудистая сеть, состоящая из штопорообразно извитых сосудов, обильно васкуляризирующих ткань миомы, и ее конфигурация, по сути, определяется этой аномальной сосудистой сетью (рис. 3–4). При этом целью эмболизации является полная окклюзия сосудистого русла миоматозных узлов, что достигается введением эмболизата. Двигаясь с током крови, эмболизат заклинивает просвет сосудов миомы (рис. 5). После эмболизации кровоток по тонким и извитым сосудам миомы прекращается, что видно на контрольных ангиограммах (рис. 6), появляется ретроградный ток во внутреннюю подвздошную артерию. В маточных артериях остается медленный остаточный кровоток.

Однако наши исследования свидетельствуют о том, что сосудистый рисунок ряда миоматозных узлов с обильным кровообращением по данным предоперационной доплерографии не всегда удается зарегистрировать при селективной двухсторонней ангиографии маточных артерий, что может резко снижать клиническую эффективность проведенного вмешательства. В таких наблюдениях, поднимаясь выше по аорте, через яичниковую артерию мы проводим селективную двухстороннюю ангиографию проксимальных отделов яичниковых ветвей восходящих отделов маточных артерий (рис. 7–8), что позволяет визуализировать и селективно эмболизировать не контрастируемые стандартным доступом сосудистые бассейны таких миоматозных узлов (рис. 9).

Это не только позволяет решать подчас нерешаемую задачу при кровоснабжении узлов только из ветвей яичниковых артерий, но и значительно повышает эффективность проводимого ангиографического лечения миомы матки при ассоциированном их кровоснабжении. Поэтому уже давно в своей клинической практике мы используем определение «эмболизация миомы матки».

Проведенные нами ранее исследования свидетельствуют о том, что 45–86% гинекологических больных имеют нарушения микроциркуляции влагалища, что может стать причиной развития инфекционных осложнений после хирургических вмешательств на органах малого таза. Поврежденный биологический барьер способствует снижению местного иммунитета и возрастанию вероятности восходящего пути инфицирования в послеоперационный период, многократно увеличивает риск гнойно-воспалительных осложнений в отдаленный период. В условиях операционного стресса, ишемизации тканей матки, стремления к развитию асептического некроза миоматозных узлов особое значение в развитии гнойно-воспалительных осложнений послеоперационного периода приобретает условно-патогенная флора канала шейки матки и влагалища [4]. Это требует проведения не только профилактики, но и зачастую превентивной коррекции микроциркуляции влагалища.

Учитывая высокий риск контаминации миоматозных узлов в состоянии инфаркта после ЭМА анаэробами, предпочтение отдавали комбинации тенонитрозола 250 по 1 капсуле 2 раза в сутки за 4 дня до планируемой ЭМА и цефтриаксона 1,0 внутривенно за 30–60 мин до операции. Однако важная роль активизации собственной флоры влагалища и канала шейки матки в развитии восходящего пути инфицирования, особенно обескровленной ткани, роль местного иммунитета, защитная роль биологического барьера – естественной флоры влагалища, профилактическая роль в отношении развития дрожжевой инфекции на фоне антибактериальной терапии предопределили выбор нами в качестве местного профилактического средства – препарата Полижинакс по 1 капсуле во влагалище на ночь за 6 дней до планируемой эмболизации миомы матки.

Полижинакс – комбинированный препарат, выпускаемый компанией «Лаборатория Иннотек интернациональ» (Франция) в форме вагинальных капсул, содержащих неомицина сульфат, сульфат полимиксина В, нистатин. Лекарственное средство (ЛС) обладает широким спектром бактерицидного действия на грамположительную флору (стафилококки, стрептококки, кишечную палочку, протей), эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая синегнойную палочку, активен в отношении дрожжеподобных грибов *Candida*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*. Благодаря входящему в состав вспомогательных веществ гелю диметилполисилоксана ЛС оказывает обволакивающее, противозудное и противоотечное действие. Гель также способствует проникновению действующих веществ в вагинальные складки, дает местный противовоспалительный и гипосенсибилизирующий эффект.

Цель исследования: оценка эффективности препарата Полижинакс в комплексе профилактической терапии инфекционных осложнений эмболизации миомы матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 120 пациенток с миомой матки, средний возраст которых составил $35,8 \pm 8,9$ года с колебаниями от 21 года до 52 лет. Всем пациенткам, вошедшим в исследование, по показаниям как альтернатива гистерэктомии проведена эмболизация миомы матки в плановом порядке. В ка-

честве подготовки к плановому вмешательству у 60 из них использовали только тенонитрозол 250 и цефтриаксон по описанной выше схеме (1-я группа), а у 60 дополнительно был использован Полижинакс по 1 капсуле на ночь за 6 дней до вмешательства (2-я группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ эффективности превентивной терапии инфекционных осложнений эмболизации миомы матки проводился на основании данных клинического течения послеоперационного периода и лабораторных данных.

Выписка из стационара проводилась на следующий день после выполнения процедуры с последующим амбу-

латорным контролем. Далее у 89% пациенток 1-й группы развивался так называемый постэмболический синдром, который в основном проявлялся субфебрилитетом и умеренной болью в нижних отделах живота. Длительность этого синдрома обычно составляла 7–10 дней. Во 2-й группе подобные изменения отмечены лишь у 28 % пациенток.

После ЭМА в 1-й группе отмечались изменения лабораторных показателей крови.

Как видно из данных табл. 1, в первые сутки после проведения ЭМА в крови пациенток 1-й группы возрастает содержание лейкоцитов и повышается СОЭ. Во 2-й группе воспалительные изменения общего анализа крови были достоверно ниже (табл. 2).

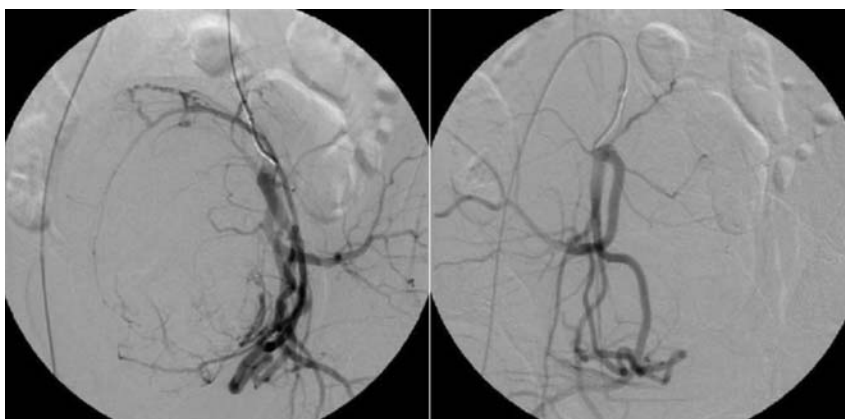


Рис. 1–2. Селективная ангиография маточных артерий

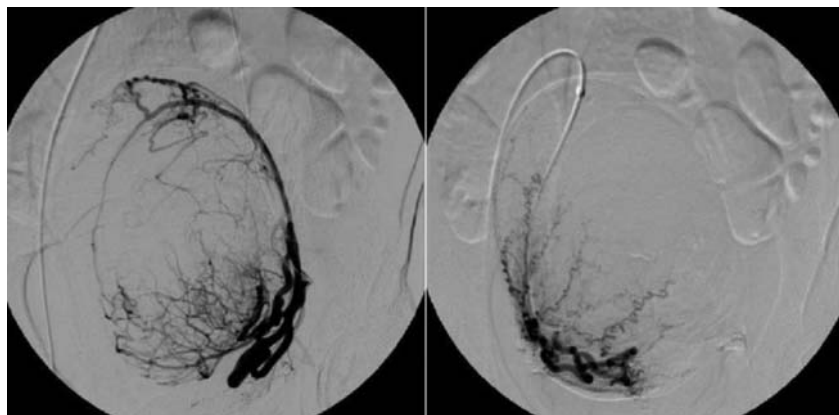


Рис. 3–4. Аномальная сосудистая сеть миомы матки

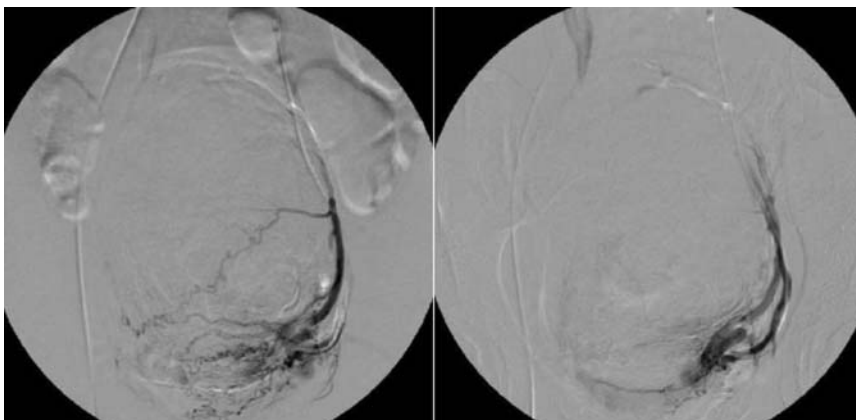


Рис. 5–6. Прекращение кровоснабжения миомы матки

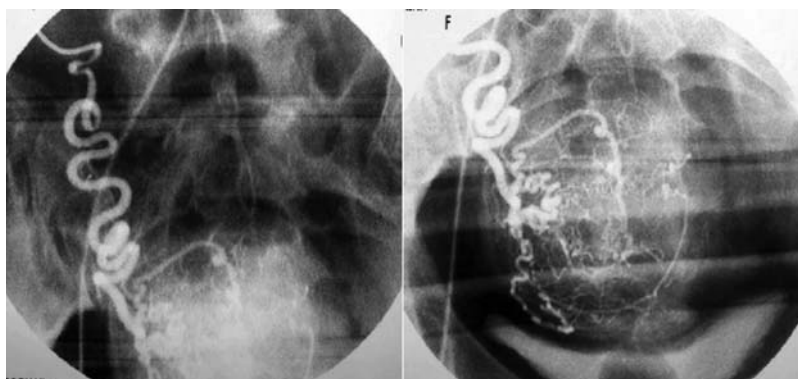


Рис. 7–8. Селективная ангиография проксимальных отделов яичниковых ветвей восходящих отделов маточных артерий



Рис. 9. Селективная эмболизация не контрастируемых стандартным доступом узлов миомы матки

Таблица 1

Результаты клинического анализа крови пациенток 1-й группы

Показатели	Исходно	1-е сутки	7-е сутки	3 мес
Гемоглобин	93,8±5,6	92,6±6,2	92,1±4,8	112,3±5,2
Эритроциты	3,7±0,8	3,4±1,2	3,5±0,9	3,9±1,3
СОЭ	5,7±2,1	19,5±4,8	19,4±6,2	6,1±2,8
Лейкоциты	6,2±1,9	9,3±2,9	8,2±3,5	6,8±3,1

Таблица 2

Результаты клинического анализа крови пациенток 2-й группы

Показатели	Исходно	1-е сутки	7-е сутки	3 мес
Гемоглобин	92,7±4,8	91,6±5,2	91,9±3,9	111,2±4,4
Эритроциты	3,8±0,7	3,5±1,3	3,6±0,8	3,9±1,4
СОЭ	5,6±1,8	10,5±3,9	9,6±3,2	5,7±2,4
Лейкоциты	6,0±1,4	8,2±1,8	7,6±2,1	6,2±2,2

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование свидетельствует об усилении эффекта профилактической терапии инфекционных осложнений эмболизации миомы матки при использовании местного антибактериального препарата Полижинакс. Так, у женщин 2-й группы, получавших Полижинакс, недостаточный профилактический эффект антибактериальной терапии отмечен в 28%, а без его использования в 89% наблюдений.

По-видимому, более высокий профилактический эффект антибактериальной терапии при использовании Полижинакса обусловлен следующими факторами:

- как комплексный антимикробный препарат Полижинакс в значительной степени ограничивает

вероятность восходящего пути инфицирования;

- препарат уменьшает вероятность развития дрожжевого и бактериального вагинита на фоне превентивной антибактериальной терапии;
- Полижинакс не оказывает негативного влияния на естественную микрофлору влагалища, состояние влагалищного эпителия и местный иммунитет.

Таким образом, хорошая переносимость и высокая эффективность препарата Полижинакс позволяют рекомендовать его для широкого применения в превентивной терапии инфекционных осложнений при подготовке к плановым операциям на органах малого таза и к микроинвазивному хирургическому лечению миомы матки.

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:
- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед аборт, встановлення внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостере-

жень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 дб, профілактичний курс – 6 дб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Клініко-морфологічні проблеми діагностики аденокарциноми шийки матки при ендофітній формі росту (опис клінічного випадку)

С.В. Неспрядько¹, М.М. Мельник²

¹Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Опис клінічного випадку свідчить про низьку інформативність окремих методів діагностики при ендофітній формі аденокарциноми шийки матки. Проте комплексне використання морфологічних методів (цитологічного, гістохімічного, імуногістохімічного), імуноферментного, молекулярно-генетичного та променевого методів (МРТ, УЗД) дають можливість встановити даний тип карциноми.

Ключові слова: аденокарцинома, рак шийки матки, діагностика, лікування.

Рак шийки матки (РШМ) – одна з найбільш поширених форм злоякісних новоутворень жіночих статевих органів. Щорічно у світі виявляють близько 500 тис. хворих на РШМ, що складає 5% онкологічних захворювань. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2013 році зареєстровано 5018 хворих на РШМ, з них 15,1% не прожили і року після діагностики захворювання, загальна кількість померлих складала 2017 осіб. У структурі онкогінекологічної захворюваності жіночого населення України РШМ посідає 2-е місце, а серед жінок працездатного віку від 15 до 54 років, хворих на онкологічну патологію, – 1-е рангове місце, що визначає РШМ не лише як медичну, але і соціальну проблему. У світовій літературі щорічно з'являються публікації, присвячені вивченню клінічних і морфологічних факторів прогнозу РШМ. До них відносять вік хворих, стадію пухлинного процесу, локалізацію пухлини, тип росту, її розміри, глибину інвазії, гістологічний варіант, ступінь диференціювання, плідність пухлин, особливості проліферації тощо. На прогноз захворювання у хворих на РШМ також впливає гістологічна будова пухлини. Найбільш поширеною гістологічною формою РШМ є плоскоклітинний рак, який складає 77,1% від усіх злоякісних пухлин шийки матки. За даними різних авторів, аденокарцинома шийки матки (АКШМ) зустрічається у 8–26% випадків РШМ і характеризується більшою агресивністю і гіршим прогнозом [1–5].

Н.С. Філатова та співавтори [6] проаналізували результати лікування 944 хворих на РШМ. Рецидиви захворювання було виявлено у 240 (25,4%) хворих після первинного лікування. Частота рецидивів суттєво не залежала від віку хворих, а вирішальне значення для їх розвитку мали стадія захворювання і гістологічний варіант первинної пухлини. У хворих з плоскоклітинними формами РШМ частота рецидивів становила 20,6%, з АКШМ – 52,5%.

Цитологічна діагностика АКШМ більш складна і менш точна, ніж плоскоклітинного РШМ. Гінекологічне дослідження, кольпоскопія та цитологічний скринінг недостатні, оскільки пухлина частіше локалізується в каналі шийки матки. Також існують труднощі в диференціальній діагностиці клітин аденокарциноми і циліндричного епітелію при цитологічному дослідженні.

При ендофітній формі анатомічного росту АКШМ може

сягати великих розмірів, а клінічно ніяк не проявлятися. Тому для виявлення та оцінювання ступеня поширеності процесу необхідні додаткові обстеження.

Низка авторів зазначають, що АКШМ менш чутлива до променевої терапії, тому має гірший прогноз [7, 10, 12].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брала участь пацієнтка Б., 56 років. Жінка не мала скарг, знаходилась 1,5 року на диспансерному обліку з приводу дисплазії шийки матки в поліклініці за місцем проживання, диспансерна клінічна група ІА. Результати цитологічного дослідження свідчили про легку дисплазію (ЦІН1).

На останньому контрольному огляді встановлено діагноз: Підозра на рак шийки матки на підставі зміни форми шийки матки та цитологічного дослідження – заключення ЦІН3.

Для діагностики РШМ та визначення його поширеності проводили комплексне дообстеження хворої. Клінічне обстеження включало: огляд, дворучне ректовагінальне дослідження, кольпоскопію, цитологічне та гістологічне дослідження.

Під час огляду: піхва вільна, слизова оболонка рожевого кольору, шийка матки циліндричної форми без ознак uszkodження епітеліального покриву. Тіло матки в anteflexio звичайних розмірів, щільне безболісне, рухоме, придатки матки без особливостей, склепіння вільні. Інфільтратів не виявлено. Виділення слизові.

Повторне цитологічне дослідження №1724/2015 – виявлено елементи плоскоклітинного раку (мал. 10). Роздільне вишкрібання (біопсія) із гістологічним дослідженням перед операцією не проводили, морфологічною верифікацією було виключно цитологічне дослідження.

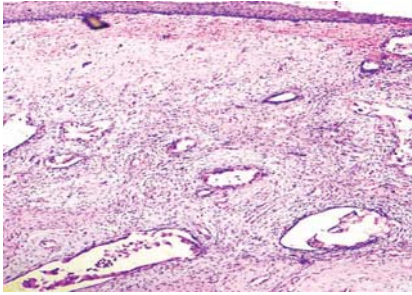
Проведено дослідження на онкомаркери SCCA (антиген сквамозоклітинної карциноми) отримано результат 0,7 нг/мл, референтне значення до 1,5 нг/мл, РЕА (раково-ембріональний антиген) – 4,86 нг/мл, референтне значення до 3,8 нг/мл. Вірус гепатиту С не виявлено (проводився кількісний аналіз з допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР на папіломавірусне інфікування – негативна експресія.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза: дифузні зміни структури шийки матки, серозометра. Вузлова фібріоміома матки невеликих розмірів. Дифузні зміни печінки, підшлункової залози. МРТ-дослідження: Са colli uteri з поширенням на 2/3 строми по передній правій стінці (мал. 11, 12).

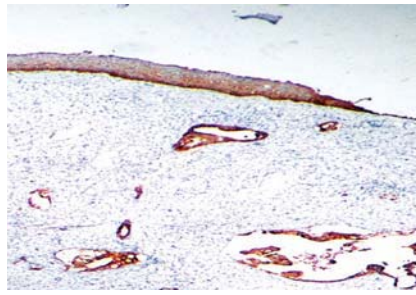
Після передопераційної підготовки було виконане хірургічне втручання в обсязі: пангістеректомія І типу (за класифікацією М. Piver, 1974). Опис макропрепарату: ектоцервікс та канал шийки матки візуально не змінені, пухлина макроскопічно не виявлена, на розрізі відзначалось потовщення стінки каналу шийки матки, в порожнині матки патології не виявлено, придатки – без особливостей.

При гістологічному дослідженні ПГЗ №638-59/2015 було виявлено в товщі шийки матки серед незмінених цервікальних

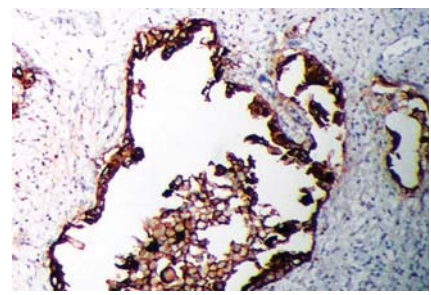
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



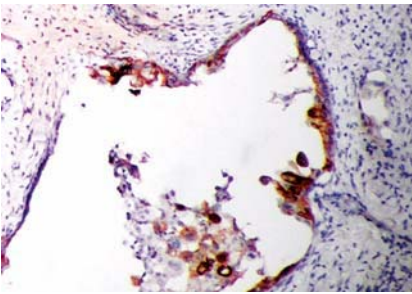
Мал. 1. Гематоксилін-еозин. Аденокарцинома шийки матки із ендоефітним ростом. 36х200



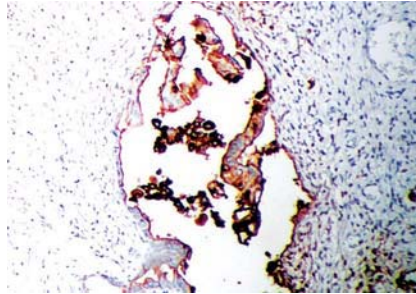
Мал. 2. Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ з pan-cytokeratin Clon AE1/AE3. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36х200



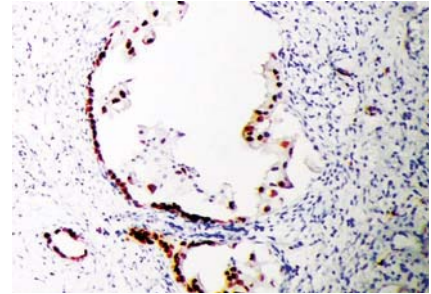
Мал. 3(а). Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ Cytokeratin 7. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36х400



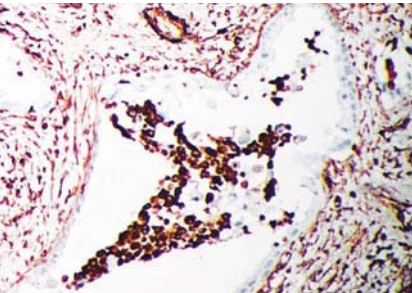
Мал. 3(б). Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ Cytokeratin 20. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36х400



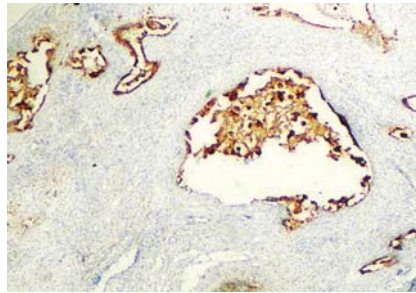
Мал. 4. Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із пкАТ СЕА. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36х300



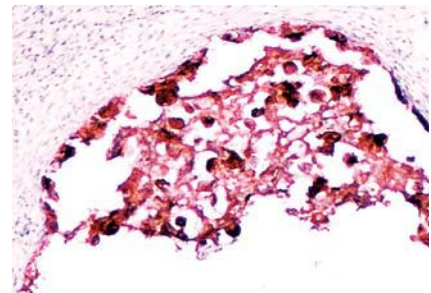
Мал. 5. Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ p16. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36х300



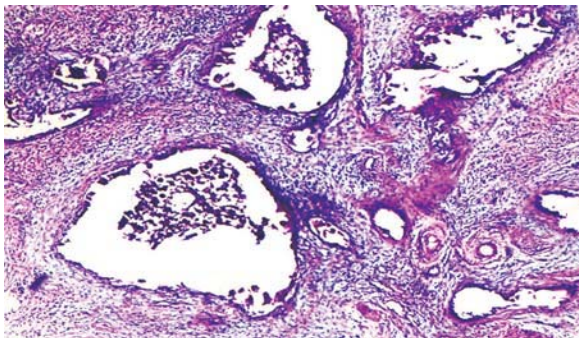
Мал. 6. Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Негативна експресія пухлинних клітин із мкАТ Vimentin. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36 х300



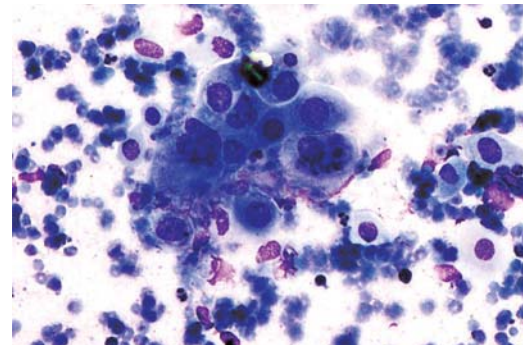
Мал. 7. Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ MUC1. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36х200



Мал. 8. Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ MUC1. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36х400



Мал. 9. Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Гістохімічна ШИК-реакція + альціановий синій. 36 х200



Мал. 10. Серед еритроцитів і лейкоцитів атипові клітини аденокарциноми. Фарбування за Папенгеймом. 36 х400

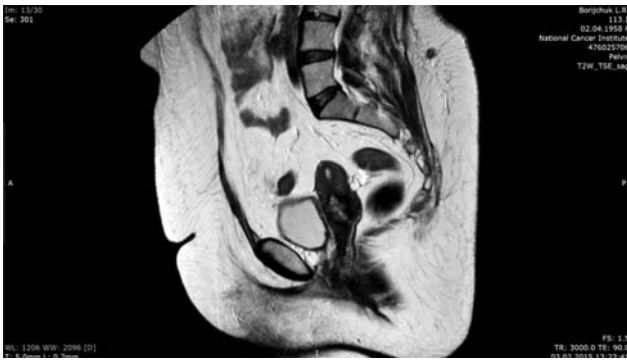


Рис. 11. МРТ-зображення аденокарциноми шийки матки, ендофітний ріст

залоз атипові залози із структурною дисплазією та клітинною атипією – АКШМ із «мінімальною» клітинною атипією.

Для уточнення гістологічного підтипу АКШМ додатково проведено гістохімічне дослідження ШИК-реакцію + альціановий синій та імуногістохімічне дослідження із мкАТ та пкАТ Pancytokeratin CKAЕ1/АЕ3+, СК7+, СК20+, СЕА+, MUC1+, ER-, PR-, Vimentin- [8, 11].

Встановлено заключний діагноз: ПГЗ №638-59/2015: муцинозна аденокарцинома G1 шийки матки, ендоцервікальний тип (mucinous adenocarcinoma the endocervical type ICD code 8482/3) зі слизиредукуванням, яка розрізано інфільтрувала 2/3 стінки каналу шийки матки (мал. 1–9) [13]. Ендометрій – залозисто-кістозна гіперплазія. Правий яєчник – білі тіла, маткова труба – склероз ворсин фімбрії, паратубарні серозні кісти. Лівий яєчник – білі тіла, серозна кіста, маткова труба із вогнищевою проліферацією епітелію фімбрії ворсин. Клінічний діагноз Ca colli uteri pT1bN0M0 та FIGO stage IВ1.

У дослідженні застосовували морфологічні методи: цитологічний (метод фарбування за Папенгеймом), гістологічний (класичний гематоксилін-еозин), гістохімічний ШИК+альціановий синій, імуногістохімічний (панель моноклональних та поліклональних антитіл Pancytokeratin Clon АЕ1/АЕ3, Cytokeratin 7 Clon OV-TL12/30, Cytokeratin 20 Clon Ks20.8, Polyclonal CEA, MUC1 Clon E29, ER6 Clon EP1, PR Clon PgR 636, Vimentin Clon V9 – DAKO). Візуалізаційна система EnVision FLEX, хромоген DAB (діамінобензидин) + гематоксилін. Молекулярно-генетичний метод (ПЛР для визначення гепатиту С та папіломавірусної інфекції, імуноферментний метод для визначення онкомаркерів (СЕА, SCCA). Променеві методи діагностики: УЗД, МРТ. Оцінювання препаратів та зйомку здійснювали з допомогою мікроскопу AxioScore А1 виробництва Carl Zeiss, Німеччина, та камерою Digital Microscopy Camera AxioCam ICc 5 (D).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наш клінічний випадок ми диференціювали із так званими аденомами maligna (термін запропонований Gusserov, 1870 р.)

Клинико-морфологические проблемы диагностики аденокарциномы шейки матки при эндофитной форме роста (описание клинического случая) С.В. Неспрядько, Н.Н. Мельник

Описание клинического случая свидетельствует о низкой информативности отдельных методов диагностики при эндофитной форме аденокарциномы шейки матки. Однако комплексное использование морфологических методов (цитологического, гистохимического, иммуногистохимического), иммуноферментного, молекулярно-генетического и лучевых методов (МРТ, УЗД) дают возможность установить данный тип карциномы.

Ключевые слова: аденокарцинома, рак шейки матки, диагностика, лечение.



Рис. 12. МРТ-зображення аденокарциноми шийки матки, ендофітний ріст

або аденокарциномами з невираженими ознаками клітинної атипії, серозними та муцинозними аденокарциномами [9, 11, 14]. Нами проведено (обстеження згідно зі стандартами) класичний діагностичний алгоритм – огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження, які не виявили об'єктивних ознак пухлини. УЗД, заключення носило описовий характер. При цитологічному дослідженні було виявлено елементи сквамозоклітинного раку, встановлено пухлинний процес, але допущена помилка під час інтерпретації морфологічної картини цитологічного препарату про гістогенетичну приналежність пухлини (залозиста чи сквамозоклітинна). Тому бажано при цитологічному дослідженні, крім фарбування за Папенгеймом, застосовувати паралельно фарбування за методом Папаніколау. Імуноферментний метод виявив негативну експресію маркера сквамозоклітинної карциноми і незначно підвищений рівень раково-ембріонального антигену (підтверджує залозисте диференціювання пухлини). Тому онкомаркер РЕА у подальшому можна використати з метою скринінгового спостереження за пацієнткою Б. За допомогою МРТ встановлено локалізацію і ступінь поширення пухлинного процесу у пацієнтки. Заключенням стало морфологічне дослідження із додатковим використанням панелі мкАТ і пкАТ Pancytokeratin CKAЕ1/АЕ3+, СК7+, СК20+, СЕА+, MUC1+, ER-, PR-, Vimentin-. Заключення: муцинозна аденокарцинома G1-шийки матки, ендоцервікальний тип (mucinous adenocarcinoma the endocervical type ICD code 8482/3), яка розрізано інфільтрувала 2/3 стром [13]. Заключний клінічний діагноз Ca colli uteri pT1bN0M0 та FIGO stage IВ1.

ВИСНОВКИ

Опис клінічного випадку свідчить про низьку інформативність окремих методів діагностики при ендофітній формі АКШМ, проте додаткове комплексне використання морфологічних методів (цитологічних, гістохімічних, імуногістохімічних), імуноферментного, молекулярно-генетичного та променевих методів (МРТ, УЗД) дають змогу встановити даний тип карциноми.

Clinico-morphological diagnosis of adenocarcinoma of the cervix during endophytic growth form (clinical cases) S.V. Nespradko, M.M. Melnyk

Description of the clinical case indicates low informative value of the individual methods of diagnosis by endophytic form of cervical adenocarcinoma (ACC), but the integrated use of morphological (cytological, histochemical, immunohistochemical), enzyme immunoassay, molecular-genetic methods and radiation techniques (MRI, ULTRASOUND) allow you to install this type of carcinoma.

Key words: adenocarcinoma, cervix cancer, diagnosis, treatment.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сведения об авторах

Неспрядько Сергей Валериевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-07-73

Мельник Николай Николаевич – Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», 01135, г. Киев, ул. Черновола, 28/1; тел.: (066) 952-96-41; (098) 019-61-23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аденокарцинома шейки матки / С.А. Саргсян, В.В. Кузнецов, М.А. Бабанов [и др.] // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2006. – Т. 17, № 3. – С. 43–48.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фоллиант», 2002. – 542 с.
3. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
4. Лекции по онкогинекологии : учеб. для студентов / Под общ. ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова, проф. В.В. Кузнецова; под. ред. В.М. Нечушкиной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 432 с.
5. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.И. та інші. Рак в Україні 2012–2013: захворюваність, смертність показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, № 15. – 2014. – С. 9.
6. Филатова Н.С. Результаты лечения рецидивов рака шейки матки / Н.С. Филатова, В.Л. Винокуров, Д.А. Ефимов // Казан. мед. журн. – 1997. – № 3. – С. 211–212.
7. Харитонов Т.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения / Т.В. Харитонов // Современ. онкология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 55–61.
8. Diagnostic Immunohistochemistry edited by David J. Dabbs, Churchill Livingstone Elsevier, 2006 – 828 p.
9. Feifei G., Yali H., Xiaofeng X. et al. Diagnostic challenges in minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix: A report of two cases and review of the literature // Mol. Clin Oncol. – 2013. – Vol. 1, N 5. – P. 833–838.
10. Kelass-Slecza S., Bialas B., Szig M., et al. High- dose-rate interstitial brachytherapy for mucinous endocervical-type – a case study // Gynecol. Pol. – 2013. – Vol. 84, N 12. – P. 1059–1063.
11. Thaer K., Dongfeng T., Jianmin W. et al. Inclusion of MUC1 (Ma695) in a panel of immunohistochemical markers is useful for distinguishing between endocervical and endometrial mucinous adenocarcinoma // Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 6. – P. 1.
12. Tsuboyama T., Yamamoto K., Nakai G. et al. A case of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix associated with lobular endocervical glandular hyperplasia: radiologic-pathologic correlation // Abdom. Imaging – 2015. – N 3. – P. 459–465.
13. WHO Classification Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs edited by Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee, IARS Press: Lyon 2003. – 425 p.
14. Yuko N., Takeshi F., Kenji I. et al., Minimal deviation mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix that proved difficult to differentiate from endometrial cancer: A case report // Oncol. Lett. – 2014 – Vol. 8, N 6. – P. 2481–2484.

Статья поступила в редакцию 08.09.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ШАНСЫ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ЖИЗНЬ МОЖНО ПОВЫСИТЬ С ПОМОЩЬЮ ПРОСТОГО МЕТОДА

У недоношенных детей (тем более родившихся намного раньше срока) системы организма, в первую очередь дыхательная, функционируют очень нестабильно. Однако состояние таких новорожденных можно заметно улучшить с помощью позднего пережатия пуповины.

Большинство акушеров придерживаются той точки зрения, что пережимать пуповину после появления ребенка на свет следует как можно скорее - в течение не более 10 секунд.

Считается, что этот прием способствует снижению риска развития физиологической желтухи, которая у большинства новорожденных проходит самостоятельно, однако иногда может принять и хронический характер.

А педиатры из Национальной детской клиники в американском штате Огайо (Nationwide Children's

Hospital in Ohio) утверждают, что, по крайней мере, у недоношенных детей пережатие пуповины лучше проводить через 30-45 секунд после рождения ребенка.

Это способствует улучшению состояния младенцев, у которых, благодаря такому несложному приему, реже наблюдается опасное понижение давления, а снабжение тканей организма кислородом заметно улучшается.

Врачи из штата Огайо наблюдали 2 группы новорожденных численностью по 20 человек каждая. Все дети появились на свет недоношенными на 22-27 неделе внутриутробного развития. Средняя продолжительность периода внутриутробного развития в этой группе составляла 24 недели.

Половине младенцев пуповину пережимали в течение 5-10 секунд после появления на свет, а осталь-

ным 20 малышам - 30-45 секунд спустя после рождения.

Наблюдение за всеми младенцами позволило определить, что у детей, которым пуповину пережимали позднее рекомендованного срока, наблюдалось улучшение показателей артериального давления.

По сравнению с детьми, которым пуповину пережимали согласно стандартным рекомендациям, они реже нуждались в лечении сниженного артериального давления и переливании донорской крови на протяжении первых 28 дней жизни.

Ранее шведские ученые из университета шведского города Умео (Umea University), которые провели сходно исследование, обнаружили, что позднее пережатие пуповины препятствует развитию анемии в течение первого года жизни.

Источник: www.health-ua.org

Лікування доброякісних уражень жіночих зовнішніх статевих органів та вульварних інтраепітеліальних неоплазій на сучасному етапі (огляд)

Т.Є. Ткачук

Волинський обласний онкологічний диспансер, м. Луцьк

Проведено аналітичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури, присвячений особливостям лікування доброякісних уражень та передракової патології вульви. Викладено дані щодо необхідності проведення етапно-курсowego індивідуалізованого комплексного лікування – консервативного, малоінвазивного та хірургічного. Установлені складові комплексного лікування залежно від етіопатогенетичних особливостей виникнення захворювання. Доведена необхідність пожиттєвого моніторингу жінок після адекватного лікування.

Ключові слова: лікування, вульва, доброякісні ураження вульви, дисплазія вульви, вульварна інтраепітеліальна неоплазія.

Пошук відповіді на запитання: як лікувати доброякісні ураження та передракову патологію вульви, непокоїть лікарів понад сто років, коли ці стани визнали хворобами, що потребують лікування, і донині – за наявності численних терапевтичних та хірургічних методів.

Вибір адекватного методу лікування доброякісних уражень та вульварних інтраепітеліальних неоплазій вкрай важкий та ускладнюється ще і тим, що дотепер немає єдиної класифікації та не уніфіковані підходи до етіології та патогенезу даної групи захворювань, а відтак – відсутні стандарти лікування, критерії вибору методу лікування.

Зовнішні статеві органи – міждисциплінарна зона відповідальності акушерів-гінекологів, дерматологів, онкологів, пластичних хірургів, які займаються лікуванням патології цих органів, направляючи жінку один до одного і призначаючи далеко не завжди ефективне лікування. Неадекватно пролікований або невірно діагностований і пропущений випадок на етапі фонової чи передпухлинної патології спричинює прогресування процесу до розвитку злоякісних новоутворень жіночих зовнішніх статевих органів.

Важкий клінічний перебіг, складні, тривалі та вартісні методи лікування та несвоєчасна діагностика злоякісних пухлин вульви спонукає до пошуку методів профілактики та запобігання виникненню хвороби шляхом своєчасного та адекватного лікування доброякісних уражень та вульварних інтраепітеліальних неоплазій.

В Україні дотепер 75–79% жінок починають лікування раку вульви за наявності місцево-поширеного процесу – у III–IV стадіях, що свідчить про несвоєчасну діагностику передпухлинних захворювань даної групи і зумовлює особливу актуальність визначення правильного лікування доброякісних уражень вульви та вульварних інтраепітеліальних неоплазій [4, 15].

Лікування передпухлинної патології вульви має бути етапно-курсowym, комплексним та індивідуалізованим і враховувати серед багатьох факторів виникнення провідний. Провідним етіопатогенетичним фактором є

вірусне інфікування. Разом із тим, важливе значення має порушення функції гіпоталамічних центрів, гіпоестрогенія, ураження печінки, патологія щитоподібної залози [14–17]. Визначення провідного патогенетичного фактора та їхніх поєднань дає можливість спланувати адекватне лікування. Разом з етіопатогенетичним лікуванням пацієнткам слід проводити адекватну психотерапію, дотримуватися раціонального режиму праці та відпочинку, дієтичного режиму – молочно-рослинне вітамінізоване харчування, виключення з раціону копченостей, солоних, гострих та солодких страв, алкоголю, прянощів, міцних чаю і кави, включення в раціон продуктів, багатих на вітаміни А, Е, D, С, U, РР, а також вітаміни групи В, оскільки їх нестача призводить до порушень трофіки шкіри та слизових оболонок [8, 9]. Для гігієнічного туалету використовують настої та відвари трав – календули, звіробою, ромашки, череди, деревію. На перших етапах лікування для зменшення свербіння призначають антигістамінні препарати та мазі з анестезувальною дією.

Фізіотерапевтичні методи (фонофорез, електрофорез, імпульсний електричний струм, дарсонвізація, КУФ, УФО, ультразвук на ділянку промежини) також періодично застосовують для лікування дистрофічних захворювань вульви, але ці методи не мають достатньої ефективності [2, 24].

Ураховуючи, що при бактеріоскопічному дослідженні вагінального вмісту у 36–42% пацієнток виявляють дріжджові гриби, хламідії, гарднерели, трихомонади, необхідно проводити адекватне лікування супутньої інфекції та здійснювати корекцію біоценозу вагіни.

Відзначають ефективність фотодинамічної терапії при лікуванні фонової та передракової патології вульви, однак Fehr та співавтори після лікування 38 хворих шляхом нанесення на зону ураження 10% розчину 5-амінолевулонової кислоти у формі гелю та після наступного (через 2 год) лазерного опромінення її (80–125 Дж/см², λ=635 нм) відзначають, що при кондиломах ефективність фотодинамічної терапії становить лише 66%, а при VIN – 57%. Практично не було покращання у пацієнток з плоскоклітинною гіперплазією вульви. Перевагою методу, на думку авторів, є позитивні косметичні результати [7, 10, 18, 22, 24, 26].

Патогенетична терапія діенцефального (гіпоталамічного) синдрому полягає у регуляції мотиваційного середовища та поведінки у вигляді організації рухливого режиму, споживання їжі та води. Хворим призначають психотропні препарати – антидепресанти, транквілізатори, нейролептики у терапевтичних дозах, які компенсують психовегетативні та нормалізують нейроендокринні порушення. Для покращання мозкового кровообігу призначають у терапевтичних дозах: цинаризин, вінкапав, кавінтон. Курс лікування триває протягом двох місяців.

Лікування хворих з гормональними порушеннями проводять залежно від причини її виникнення. Хворим, у яких передчасно виникла менопауза, але вони мають матку та яєчники, проводять гормональну циклічну терапію естрогенами та прогестероном на фоні седативної та вітамінотерапії. Це відновлює менструальну функцію і сприяє повному зникненню лейкоплакідних нашарувань. Хворим, які перенесли хірургічну кастрацію, призначають замісну гормонотерапію. Курс лікування становить 6–12 міс. Крім того, гормональні препарати застосовують місцево, оскільки в ділянці зовнішніх статевих органів вони добре всмоктуються і потрапляють у кров'яне русло, минаючи печінку. Найчастіше застосовують нове покоління естрогенів – препарати естріолу (естріол, овестин) і його похідних. Естрогени сприятливо впливають на судинну стінку і покращують трофіку тканин вульви [11, 25].

Від застосування андрогенів у лікуванні хворих із даною категорією захворювань вульви на даний час відмовилися у зв'язку з побічними діями (маскулінізація, кліторомегалія, підвищення лібідо, гірсутизм) та недостатнім клінічним ефектом [1].

Нерідко призначають лосьйони, креми та мазі з кортикостероїдами, що мають протизапальну, антиалергічну дію на проліферувальні верхні шари шкіри. Проте, деякі автори відзначають, що застосування кортикостероїдів є небезпечним [1, 6, 19].

Застосування гелій-неонового, гелій-кадмієвого лазера, а також лазера на парах міді поліпшує кровопостачання тканин, знижує проліферативну здатність епітелію, нормалізує під впливом лазерного випромінювання функцію кори надниркових залоз, що патогенетично обґрунтовує даний метод і дає клінічний ефект. Однак лікування проводять тривалими курсами і відзначають велику кількість рецидивів [10, 12, 13, 29].

Не залишає сумнівів необхідність своєчасного лікування супутньої патології як екстрагенітальних (цукровий діабет, алергійні стани, гіпертонічна хвороба та ін.), так і гінекологічних, особливо інфекційних (бактеріальний вагіноз, кандидоз, трихомоніаз) захворювань [15, 20].

При порушенні функції печінки призначають дієту № 5, препарати, які покращують обмін печінкових клітин, гепатопротектори та жовчогінні речовини і трави.

Для корекції функції щитоподібної залози призначають препарати, що стимулюють або пригнічують функцію залози. Під час лікування проводять УЗД та гормональний моніторинг. Лікування узгоджують з лікарем-ендокринологом.

За наявності вірусного інфікування обов'язково диференціація вірусу папіломи людини (ВПЛ) та вірусу простого герпесу (ВПГ). При виявленні вірусної інфекції до комплексного лікування включають протівірусну терапію системно та локально: у разі ВПЛ – інтерферони, у разі ВПГ – поєднують інтерферонотерапію з препаратами ацикловіру [3, 5, 15, 21, 23, 28].

При локальній проліферувальній лейкоплакії, VIN II, VIN III патогенетичне лікування доповнюють кріохірургічним методом. Термін циклу лікування триває 1–2 хв. Цикли нагрівання та охолодження повторюють 2–3 рази. Фаза розморожування – 15–20 хв. У післяопераційний період призначають асептичні салфетки, після відторгнення некротичних тканин – мазеві аплікації. [5]. Недоліком методу є відсутність можливості контролювати глибину деструкції та її морфологічний контроль та висока частота рецидивів [27].

Лазерну вапоризацію, коагуляцію і хірургічну ексцизію можна рекомендувати при VIN I–III ступенів. У разі поширення патологічного процесу на глибину понад 2/3

шару багатшарового плоского епітелію проводять видалення тканин на глибину дерми. Ці методи дають мінімальну кількість ускладнень і дозволяють досягти швидкої епітелізації без формування рубця. Особливо вони рекомендуються при вірусних ураженнях, оскільки відбувається синхронне видалення всіх патологічно змінених тканин на необхідну глибину, яка контролюється візуально. Ураховуючи можливості поширення інтраепітеліальних уражень на субепітеліальні тканини і залози, які розташовані на волосистих ділянках, необхідне видалення тканин на глибину не менше 3 мм [5].

У випадках резистентності до консервативних та малоінвазивних методів лікування застосовують хірургічне лікування. Просту вульвектомію виконують при зливній проліферувальній лейкоплакії, консервативна терапія якої неефективна; морфологічно верифікованій VIN II, що рецидивує після кріодеструкції; VIN III, при передінвазивній карциномі вульви.

Ураховуючи значну кількість складових етіології та патогенезу, важливо взяти до уваги всі складові та визначити головну для призначення адекватного лікування. Етіопатогенетичне лікування доброякісних уражень та вульварних інтраепітеліальних неоплазій дозволяє розірвати патогенетичний ланцюг канцерогенезу.

Диспансеризація – найбільш ефективний метод надання допомоги хворим з патологією вульви, оскільки лише диспансерне спостереження забезпечує своєчасне проведення лікувально-профілактичних заходів.

Ефективність профілактичних оглядів значною мірою підвищується при формуванні груп підвищеного ризику щодо виникнення злоякісних пухлин вульви, куда відносять хворих з дистрофіями епітелію вульви та вірусним інфікуванням, перенесеними черепно-мозковими травмами, нейроінфекцією, інсультами, порушеннями мозкового кровообігу, вузловатим зобом та гіперплазією щитоподібної залози, патологією яєчниць з функціональними порушеннями, гіпофункцією яєчників або їх відсутністю після хірургічної кастрації. Пожиттєве спостереження дозволяє своєчасно виявляти як первинні захворювання, так і рецидиви хвороби.

ВИСНОВКИ

1. Лікування доброякісних уражень та вульварних інтраепітеліальних неоплазій має бути етапно-курсим, комплексним та індивідуалізованим і включати коректування як гінекологічної, так і супутньої соматичної патології.
2. Терапію призначають тільки після всебічного обстеження, до якого входять: вульвоскопія, цитологічне, вірусологічне та морфологічне дослідження.
3. Комплексне індивідуалізоване лікування доброякісних уражень та вульварних інтраепітеліальних неоплазій з урахуванням усіх складників етіології та патогенезу і супутньої соматичної патології, виділення груп підвищеного ризику, яке значно звужує коло жінок, які підлягають диспансерному спостереженню, а під час профоглядів збільшує кількість виявленої передракової патології вульви, дає можливість своєчасно пролікувати виявлену патологію.
4. Обов'язково слід проводити позитивний моніторинг пролікованої доброякісної патології та вульварних інтраепітеліальних неоплазій, що забезпечить своєчасне лікування у разі прогресування процесу.
5. Відсутність ефекту від лікування свідчить або про неправильну діагностику, або про неадекватну терапію і є показанням до повторного поглибленого обстеження з метою визначення існуючої патології вульви та призначення адекватного лікування.

Лечение доброкачественных поражений наружных женских половых органов и вульварных интраэпителиальных неоплазий на современном этапе (обзор)

Т.Е. Ткачук

Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященный особенностям лечения доброкачественных поражений и предраковой патологии вульвы. Изложены данные относительно необходимости проведения этапно-курсового индивидуализированного комплексного лечения – консервативного, малоинвазивного и хирургического. Установлены составляющие комплексного лечения в зависимости от этиопатогенетических особенностей возникновения заболевания. Доказана необходимость пожизненного мониторинга женщин после адекватного лечения.

Ключевые слова: лечение, вульва, доброкачественные поражения вульвы, дисплазия вульвы, вульварная интраэпителиальная неоплазия.

Treatment of the benign lesions of the female outward genitalia and of the vulvar intraepithelial neoplasia in modern times (inspection)

T.E. Tkachuk

It was done an analytical review of national and foreign literature on the characteristics treatment of benign lesions and precancerous vulvar pathology. There were pointed the data regarding the need for phased-course individualized comprehensive treatment – conservative, minimally invasive and surgical. There were disclosed components of comprehensive treatment depending on the etiopathogenetic characteristics of the contraction of a disease. It was proved the necessity of lifelong monitoring of women after adequate treatment.

Key words: treatment, vulva, benign lesions of the vulva, vulvar dysplasia, vulvar intraepithelial neoplasia.

Сведения об авторе

Ткачук Татьяна Евгеньевна – Вольнский областной онкологический диспансер, 43018, г. Луцк, ул. Тимирязева, 1. E-mail: ppttee@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адашкевич В.П. Местные кортикостероиды в терапии кожных заболеваний. – Вестник фармации. – 2006. – № 3–33. – С. 75–81.
2. Андреева Е.Н. Роль импульсного электрического тока в патогенетической терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы. – Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 5. – С. 58–61.
3. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Басова И.О. и др. Рак вульвы, эндометрия, яичников в постменопаузе: Роль инфекционного фактора. – Опухоли женской репродуктивной системы: Маммология/онкогинекология. – 2007. – № 4. – С. 72–78.
4. Білінський Б.Т. Медичні помилки в онкології: монографія / Б.Т. Білінський; відп. ред. Я.В. Шаприк. – Львів: Афіша, 2013. – 324 с.
5. Єгоров О.О. Сучасні підходи до діагностики і лікування вульварної інтраепітеліальної неоплазії. – Жін. лікар. – 2010. – № 4. – С. 31–35.
6. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища / Пер. с англ. – М.: Бино, 2009. – 548 с.
7. Крикунова Л.И., Рыкова Е.В. Фотодинамическая терапия в лечении дистрофических процессов вульвы. I международная конференция, Обнинск, 1999. – Тезисы. – С. 13.
8. Кулагин В.И. Проблемы патогенеза и терапии крауроза вульвы. – Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. Инфекции, передающиеся половым путем. – М.: РГМУ, 2000. – 63 с.
9. Кулагин В.И. Этиология и патогенез склероатрофического лишая. – Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 2. – С. 40–42.
10. Купеева Е.С. Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в лечении дистрофических заболеваний вульвы: – Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – ГБОУ ВПО Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – М., 2014. – 134 с.
11. Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов у женщин: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 303 с.
12. Манухин И.Б. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения склеротического лишая вульвы. – Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 41–46.
13. Мостовников В.А. Разработка биофизических основ повышения регуляторных возможностей низкоинтенсивного лазерного излучения и использование комбинированных методов терапии для лечения дистрофий вульвы, заболеваний шейки матки, воспаления придатков. – Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сбор. науч. тр. – Минск, 1998. – С. 97–104.
14. Пауэрстейн К.Дж. Гинекологические нарушения. – М.: Медицина, 1985. – 590 с.
15. Ткачук Т.Е. Рак вульвы – оптимізація застосування сучасних ме-

16. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 197–204.
17. Шарапова Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы // Рос. вестн. акушера-гинеколога: Научно-практический журнал. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 29–34.
18. Akoel K.M., Welfel J., Gottwald L., Suzin J. Photodynamic diagnosis of vulvar precancerous conditions and invasive cancers using 5-aminolevulinic acid. – Ginekol Pol. – 2003. – Vol. 74, № 9. – P. 662–665.
19. Ayhan A. et al. Vulvar dystrophy: an evaluation of 285 cases. – Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 1997. – Vol. 18, № 2. – P. 139–140.
20. Azurdia R.M., Luzzi G.A., Buren I. et al. Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA association and susceptibility to autoimmune disease. – Br J Dermatol 1999. – Vol. 140. – P. 79–83.
21. Carli P., Mannone F., de Magnis A. et al. Pathogenesis of lichen sclerosus: an update. – J Gynec Oncol. – 2005. – Vol. 10. – P. 173–178.
22. Fehr M.K., Hornung R., Degen A., Schwarz V.A., Fink D., Haller U., Wyss P. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. – Lasers Surg Med. – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 273–279.
23. Heim K., Widschwendter A., Szedenik H. et al. Specific serologic response to genital human papillomavirus types in patients with vulvar precancerous and cancerous lesions. – Am J Obstet Gynec. – 2005. – № 4. – P. 1073–1083.
24. Hillemans P., Untch M., Prove F. et al. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. – Obstet Gynecol. – 1999. – Vol. 93. – P. 71–74.
25. Paslin D. Androgens in the topical treatment of lichen sclerosus. – Int J Dermatol. – 1996. – Vol. 35. – P. 298–301.
26. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically-applied 5-aminolevulinic acid / M.K. Fehr, R. Hornung, A. Degen [et al.] // Laser. Surg. Med. – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 273–279.
27. Stucker M. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings. – 2005. – Vol. 210, № 3. – P. 218–222.
28. Sutton G., Stehman F., Ehrlich C., Roman A. Human Papillomavirus Deoxyribonucleic Acid in Lesions of the Female Genital Tract: Evidence for Type 6/11 in Squamous Carcinoma of the Vulva. – Obstetrics & Gynecology, 1987. – Vol. 70, № 4. – P. 564–568.
29. Wright V.C., Chapman W.B. Laser surgery for vulvar intraepithelialneoplasia; Principles and results // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 156. – P. 374–378.

Статья поступила в редакцию 23.09.2015

Некоторые вопросы ведения беременных с антенатальной гибелью плода (обзор литературы)

О.М. Бабенко

Медицинский центр «Инго», г. Киев

Проблема антенатальной гибели плода (АГП) остается актуальной проблемой современного практического акушерства [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет мертворождение, как «смерть плода в конце беременности» и позволяет каждой стране определить гестационный возраст, в котором смерть плода считается мертворождением для целей отчетности. В результате, некоторые страны определяют мертворождения начиная с 16 нед беременности, в то время как другие используют в качестве порога конец 28-й недели. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ранней смертью плода считается гибель плода массой по меньшей мере 500 г (или, если информация о массе при рождении недоступна, то после 22 нед гестации или с длиной от макушки до пяток 25 см или более). Поздняя гибель плода определяется как смерть плода массой по крайней мере 1000 г (или гестационного возраста 28 нед или длиной 35 см и более). Именно поздняя смерть плода рекомендуется ВОЗ как мера сравнения статистических данных в международных масштабах.

Исходя из приведенных определений понятно, что показатели разных стран по данному вопросу могут существенно отличаться. Несмотря на улучшение оказания антенатальной помощи, мертворождения по-прежнему регистрируются в 10 раз чаще, чем синдром внезапной смерти новорожденного. Более 3,2 миллиона случаев мертворождений происходит в мире каждый год [2]. По данным литературы, в течение последнего полувека в экономически развитых странах произошло 10-кратное снижение уровня АГП при доношенной беременности. Однако уровень АГП в сроки 22–37 нед остается высоким, при этом около половины мертворождений регистрируется до 28 нед гестации [3–6].

Частота внутриутробной смерти плода (с 28 нед гестации) в Швеции составляет 3,6 на 1000 родов [7]. В Великобритании один из 200 новорожденных является мертворожденным, а уровень мертворождений в последнее время вырос: национальные исследования продемонстрировали 4-кратное увеличение числа мертворождений, из которых 80% не были обусловлены врожденными пороками развития плода. В США частота мертворождений составляет 1 на 200 беременностей, около 1% от всех родов. Популяционное исследование, проведенное в Украине, показало, что частота АГП составляет 7,54‰ и отвечает за 78,00% случаев мертворождения [8].

Факторы, определяющие уровень перинатальных потерь, довольно разнообразны, но все связаны со здоровьем женщины, экологическими, социальными, экономическими сторонами жизни общества, уровнем организации и качеством медицинской помощи. Среди причин антенатальной смерти плода значительное место занимают заболевания беременных инфекционной природы (грипп, пневмония, пиелонефрит и др.), пороки сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, анемия и другие экстрагенитальные забо-

левания, а также воспалительные процессы в половых органах. Причиной смерти плода нередко бывают преэклампсия, патология плаценты (предлежание, преждевременная отслойка, пороки развития) и пуповины (истинный узел), многоплодие, маловодие, несовместимость крови матери и плода по резус-фактору. К факторам, приводящим к смерти плода, относят хроническую интоксикацию беременной (ртутью, свинцом, мышьяком, оксидом углерода, фосфором, алкоголем, никотином, наркотиками и др.), неправильное применение (например, передозировка) лекарств, гипо- и авитаминоз, травмы, а также неблагоприятные социально-экономические условия [9–17].

Снижение уровня плодовых потерь обусловлено уменьшением числа факторов риска (профилактика резус-конфликта, контроль за сахарным диабетом), улучшением дородового и интранатального мониторинга при наличии факторов риска, что сопровождается более ранним родоразрешением для плодов, находящихся в условиях риска (задержка роста плода, преэклампсия) с возрастанием частоты кесарева сечения, а также диагностикой врожденных аномалий с прерыванием беременности в сроки, когда эти плодовые потери не регистрируются как мертворождения [18].

Для точной диагностики внутриутробной гибели плода имеет важное значение УЗИ в режиме реального времени. Это позволяет непосредственно визуализировать сердце плода и провести цветное картирование с помощью доплера сердца и пуповины. Использование ультразвука также облегчает визуализацию других изменений, таких, как водянка плода, многоводие, отсутствие околоплодных вод, отек подпочечной клетчатки и так далее [19].

Аускультация сердца плода стетоскопом Пинарда или доплером является неточной, и так же как кардиотокография не должна использоваться при подозрении на внутриутробную гибель плода. Желательно привлечь еще одного специалиста для подтверждения диагноза [19].

Когда ребенок умирает до рождения, возможны два варианта тактики ведения: либо ждать спонтанного начала родовой деятельности, либо провести индукцию родовой деятельности. У большинства женщин (более 90%) спонтанные сокращения матки возникают в течение трех недель от внутриутробной гибели плода, но если родовая деятельность не начинается, есть риск развития ДВС-синдрома [19], а также инфекционных осложнений при разрыве плодного пузыря. К другим недостаткам длительного интервала между внутриутробной гибелью плода и его рождением относится более выраженный эмоциональный дистресс и снижение информативности патологоанатомического исследования плода. Если женщина нормально себя чувствует, плодовые оболочки целы и нет признаков преэклампсии, инфекции или кровотечения, риск выжидательной тактики низкий в течение первых 48 ч [20]. Необходимо принять срочные меры к родоразрешению, если

есть сепсис, преэклампсия, отслойка плаценты или разрыв околоплодных оболочек, но подход может быть более гибким, если эти факторы отсутствуют [19]. Если беременность замерла 4 нед назад, то имеется 10% риск развития ДВС.

Исходя из описанного выше, обычно в клинической практике рекомендуется индукция родовой деятельности, если она может быть безопасно осуществлена. Рекомендуемым методом родоразрешения являются вагинальные роды, хотя в некоторых случаях необходимо рассмотреть вопрос о кесаревом сечении [19].

Индукцию родов в случае внутриутробной гибели плода можно проводить с использованием окситоцина или простагландинов. Вопрос типа и дозы индукционных агентов немного отличается для женщин, у которых индукция проводится в связи с внутриутробной гибелью плода по сравнению с индукцией в срок родов и при наличии живого плода. В то время как тактика при наличии побочных эффектов (в том числе при гиперстимуляции матки, тошноте, рвоте и диарее) и вопросы безопасности (в частности, при редких осложнениях, таких, как разрыв матки) не зависят от состояния плода. Кроме того, необходимо учитывать восприимчивость матки к простагландинам, особенно на более ранних сроках беременности, так как использование низких доз препаратов у них может быть неэффективным для индукции сократительной деятельности или существенно увеличить временной интервал до родов [21].

Несмотря на наличие рекомендаций ведущих ассоциаций по вопросу антенатальной гибели плода, остается широкий разброс используемых доз, частоты и путей введения мизопростола. Так как опасения по поводу безопасности плода в подобной ситуации неактуальны, надо не забывать о возможных побочных эффектах со стороны матери. Необходимо отметить, что данных относительно возникновения редких осложнений, таких, как разрыв матки, практически нет [22].

Сочетание мифепристона (в Украине официально зарегистрированный препарат Миропристон) и мизопростола (в Украине официально зарегистрированный препарат Миролют) рекомендуется в качестве 1-й линии для индукции родов [19]. Введение блокатора рецепторов прогестерона мифепристона (Миропристона) за 24–48 ч до мизопростола (Миролюта) повышает чувствительность матки к простагландинам и вызывает созревание шейки матки, тем самым позволяя снизить дозы мизопростола для индукции изгнания плода [22–24]. Одной 200 мг дозы мифепристона (Миропристона) достаточно для индукции после внутриутробной гибели плода.

Wagaarachchi и соавторы обнаружили, что комбинированное применение мифепристона и мизопростола не только безопасно, но также имеет меньшее среднее время от индукции до родов, чем любые другие используемые режимы. Средняя длительность родов при использовании мифепристона и мизопростола составляет 7–8 ч, и она меньше, чем в ситуациях, когда используют только мизопростол [23].

Проведенное рандомизированное контролируемое исследование показало, что вагинальное применение мизопростола является более эффективным, чем применение окситоцина [25].

Вагинальное применение мизопростола (Миролюта) для индукции сократительной активности матки во II и III триместре беременности является столь же эффективным, как и другие препараты простагландинов, но ассоциировано с меньшим количеством побочных эффектов [22] и дешевле, чем использование гемепроста [26]. Но по данным последнего систематического обзора за 2014 год как пероральное, так и вагинальное использование мизопростола, приводит к меньшему количеству кесаревых сечений, чем динопростон

и окситоцин [27]. А проведенные ранее 2 рандомизированных исследования по индукции мизопростолом при живом плоде показали, что мизопростол эффективнее для созревания и индукции родов, чем динопростон [28, 29].

Следует отметить, что несмотря на то, что в I и II триместрах оптимальным является вагинальный путь использования мизопростола как самостоятельно, так и с мифепристоном, в III триместре в определенных ситуациях предпочтение может быть отдано пероральному приему мизопростола. Это связано с высокой эффективностью обоих путей введения для достижения вагинальных родов, при снижении рисков для матери. Основными из них являются риск гиперстимуляции и разрыва матки, и инфицирования. Гиперстимуляция может возникнуть из-за повышенной дозы препарата в поздние сроки беременности. В тех ситуациях, когда риск восходящей инфекции высокий (например, при отхождении околоплодных вод), особо важно уменьшить количество вагинальных осмотров, т.е. пероральный путь будет более предпочтительным [30].

Обзор международных рекомендаций по использованию мизопростола при внутриутробной гибели плода показал, что его доза должна быть обязательно откорректирована в зависимости от срока гестации (при пероральном введении это 200 мкг до 24 нед, 100 мкг при сроке до 26 нед; 25–50 мкг в 27 нед и более [30], при вагинальном – 400 мкг в сроках 22–24 нед, 200 мкг в 25–26 нед и 100 мкг с 27 нед). При пероральном пути введения препарат используют каждые 2 ч, а при вагинальном – каждые 3 (22–26 нед) или 4 (с 27 нед). Соответственно при необходимости использовать окситоцин, его следует вводить не ранее 4 ч после вагинального использования мизопростола (Миролюта) и 2–3 – после перорального.

Если у женщины ранее было кесарево сечение (КС), необходимо обсудить с коллегами и обдумать вопросы безопасности и преимущества индукции родов в каждой конкретной ситуации [19]. Обзор имеющихся исследований по индукции родов при антенатальной гибели плода у женщин после предшествующего КС показал, что мизопростол можно безопасно использовать у них в низких дозах (25–50 мкг) [20, 24]. Следует отметить, что индукция родов с использованием простагландина у женщин с одним рубцом в нижнем сегменте в целом является безопасной, однако некоторый риск все же имеется. Green-top guideline (2010) Королевского Колледжа Акушеров и Гинекологов приходит к выводу, что мизопростол можно «безопасно» использовать для индукции родов у женщин с единственным предыдущим КС и внутриутробной гибелью плода, признавая малочисленность исследований по безопасности и эффективности индукции родов у данной категории пациенток. В нем рекомендуется, что женщины должны быть проинформированы, что у них повышен риск разрыва матки при индукции родов с использованием простагландинов [19]. Женщины с двумя КС в анамнезе должны знать, что в целом абсолютный риск индукции родов простагландинами не намного выше, чем у женщин с одним предыдущим КС [19].

Данные о безопасности и эффективности использования окситоцина при вагинальных родах после КС у женщин с внутриутробной гибелью плода отсутствуют.

Женщины с более чем двумя рубцами после КС или наличием атипично расположенных рубцов должны быть проинформированы, что в настоящее время нет данных о том, насколько безопасна для них индукция родов. В то же время имеются данные о том, что там, где индукция нежелательна (например, более 2 КС в анамнезе), можно использовать только мифепристон (Миропристон) в дозе 600 мг для повышения шансов самостоятельного родоразрешения в ближайшие 72 ч (избегая назначения простагландинов) [19].

Беременные с рубцом на матке в процессе вагинальных родов должны тщательно мониторироваться для своевременного выявления признаков разрыва рубца [19]. Наиболее распространенным ранним признаком расхождения рубца является изменение ЧСС плода, однако данный признак не может быть использован в обстоятельствах антенатальной гибели плода. Поэтому необходимо обращать внимание на другие клинические признаки, такие, как тахикардия у матери, атипичная боль, вагинальное кровотечение, гематурия в образце мочи, взятом катетером, и падение АД [30].

Таким образом, если ранее смерть плода в утробе матери оборачивалась двойным стрессом для женщины (смерть как

таковая и попытки родоразрешения, ведущие к большому количеству осложнений), то благодаря современным технологиям и медицинским исследованиям высокого уровня практическое акушерство в настоящее время получило возможность оказывать безопасную, эффективную и минимально инвазивную медицинскую помощь при антенатальной гибели плода.

В то же время выполненный обзор показал насущную необходимость в разработке национального руководства и протокола по ведению женщин с внутриутробной гибелью плода, включающего все аспекты помощи данной категории.

Сведения об авторе

Бабенко Оксана Михайловна – Медицинский центр «Инго», 03150, г. Киев, ул. Большая Васильковская, 54 Б; тел.: (097) 879-48-38

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туманова В.А. Проблема антенатальных потерь/ В.А. Туманова, И.В. Барнинова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5 – С. 39–45.
2. Stanton C. Stillbirth rate[^] delivering estimates in 190 countries/ C. Stanton, J.E. Lawn, H. Rahman et al //Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1487–1494.
3. Goldenberg R.L. Commentary: reducing the worlds stillbirths / R.L. Goldenberg, E.M. McClure, J.M. Belizan // BMC Pregnancy Childbirth. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 9.
4. Конфаундинг-факторы антенатальной гибели плода/ [Е.П. Белозерцева и др.] //Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 50–53.
5. Smith G.C. Predicting antepartum stillbirth/ G.C. Smith // Curr Opin Obstet Gynec. – 2006. – Vol. 18, № 6. – P. 625–630.
6. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода / [С.В. Коротова и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 7. – С. 65–69.
7. Ottaviani G. Histopathology of the cardiac conduction system in sudden intrauterin unexplained death / G. Ottaviani, L. Matturri // Cardiovasc. Pathol. – 2008. – Vol. 17. – P. 146–155.
8. Хоменко В.А. Антенатальная гибель плода: чем отличаются такие беременности?/ В.А. Хоменко, О.А. Безуглая, И.А. Могилевкина// Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15, № 2, ч. 2. – С. 58–62.
9. Краснопольский В.И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 11–16.
10. Пестрикова Т.Ю. Перинатальные потери, резервы снижения // Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.М. Бутко. – М.: Литера, 2008. – 199 с.
11. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
12. Внутриутробное развитие человека: руководство для врачей / под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. – М.: МДФ, 2006. – 384 с.
13. Суханова Л.П. Количественные перинатальные показатели в оценке репродуктивного потенциала России на рубеже веков / Л.П. Суханова // IV съезд Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины : материалы съезда, 29–30 сентября 2008 г., Москва, Россия / Росс. нац. исслед. мед. университет им. Н.И. Пирогова. – М., 2002. – С. 63–65.
14. Prenatal administration of progesterone for preterm birth / J.M. Dodd, V. Flenady, R. Cincotta [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006, Issue 1.
15. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis/ S.Y. Chu, S.Y. Kim, J. Lau [et al.] // Am. J. Obstet.Gynec. – 2007. – Vol. 197, № 3. – P. 223–228.
16. Flanady V. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: systematic review and meta-analysis/ Flanady V. [et al] // Lancet. – 2011. – P. 377 (9774). – P. 1331–1340.
17. Reddy U.M. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States/ U.M. Reddy[et al]// Obstet Gynecol. – 2010. – № 116 (5). – P. 1191–1126.
18. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие/ Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Н-Л, 2007. – 32 с.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green-top Guideline No 55. Late intrauterine Fetal Death and Stillbirth, 2010.
20. Induction of labor. NICE clinical guideline 70, 2008. Available from www.nice.org.uk/guidance/CG070
21. Weiner C.P. Fetal Death. In High risk pregnancy management options. Second edition /James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B. editors. – London: WB Saunders, 1999. – 258 p.
22. Dodd J.M., Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death/ J.M. Dodd, C.A. Crowther// – Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol. 14 (4). – CD004901. doi: 10.1002/14651858.CD004901.pub2.
23. Wagaarachchi P.T. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol/ Wagaarachchi P.T. [et al]// BJOG. – 2002. – Vol. 109. – P. 443–447.
24. Panda S. Role of Combination of Mifepristone and Misoprostol Verses Misoprostol alone in Induction of Labour in Late Intrauterin Fetal Death: A Prospective Study/ S. Panda, V. Jha, S. Sing//J Family Reprod Health. – 2013. – Vol. 7 (4). – P. 177–179.
25. Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda/ N. Nakintu// Afr Health Sci. – 2001. – Vol. 1. – P. 55–59.
26. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol versus cervagem for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006;125:3–8.
27. Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 13 (6). – CD001338. doi: 10.1002/14651858.CD001338.pub3.
28. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. BJOG 2008;115:1279–88.
29. Prager M, Eneroth-Grimfors E, Edlund M, Marions L. A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. BJOG 2008;115:1443–50.
30. Gómez Ponce de León. Misoprostol for intrauterine fetal death / Gómez Ponce de León, D. Wing, C. Fiala// Int J Gynaecol Obstet. – 2007. – Vol. 99, Suppl 2. – P. 190–193.

Статья поступила в редакцию 31.08.2015

**СУЧАСНА
АЛЬТЕРНАТИВА
ХІРУРГІЧНОМУ АБОРТУ**

МИРОПРИСТОН **та** **МІРОЛЮТ**

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



*дані Національного Центру Акушерства Гінекології та Педіатрії РАМН

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

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

Реєстраційне посвідчення №UA/6102/01/01

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

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

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



Оцінка стану плода під час пологів – сучасний стан проблеми (огляд літератури)

Н.В. Пехньо¹, О.В. Марущак¹, Ю.М. Мельник²

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

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

У статті наведено дані літератури щодо сучасних методів моніторингу стану плода під час пологів.

Ключові слова: стан плода, пологи, кардіотокографія, моніторинг, лактат, фетальна електрокардіографія.

Оцінювання стану плода під час пологів залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства, попри численні дослідження, в результаті яких було розроблено для застосування в практиці низки методик, не одна з них, на жаль, не задовольняє сучасні вимоги та не дозволяє покращити перинатальні показники і зменшити кількість оперативних втручань [1–6].

Загально визнано, що пологи є критичним періодом вагітності як для жінки, так і для плода, під час якого розвиваються ускладнення, які стають причиною значної частки випадків перинатальної захворюваності та смертності [1–3]. Головним у патогенезі цих випадків є інтранатальна гіпоксія плода. Так, E. Blair та співавтори ще в 1988 г. встановили, що близько 90% випадків дитячого церебрального паралічу (ДЦП) зумовлено інтранатальною гіпоксією [7], а пізніше A. Macleppan встановив, що в разі вираженої гіпоксії плода та в подальшому метаболічного ацидозу, які з високою вірогідністю можуть призвести до розвитку ДЦП, показники кислотно-основного стану складають рН<7,05 і дефіцит основ >12 ммоль/л [8].

Саме тому, основною метою оцінювання стану плода під час пологів є вчасна діагностика порушень на етапі, коли можна попередити розвиток критичних станів, це особливо актуально в групі вагітних високого ризику, частка яких постійно збільшується в результаті широкого застосування допоміжних репродуктивних технологій, збільшення середнього віку роділець і у зв'язку із соціально-економічними негараздами [1–3, 9–11].

На сьогодні найбільш поширеним методом спостереження за станом плода під час пологів є кардіотокографія (КТГ), яку часто називають електронним фетальним моніторингом (ЕФМ). КТГ – це метод, що полягає в запису частоти серцевих скорочень плода та частоти скорочень матки з фіксацією на електронних та/чи паперових носіях. Метод був запропонований в 60-х роках ХХ сторіччя для покращання показників перинатальної захворюваності та смертності. Непрямий моніторинг проводять за допомогою датчика, зафіксованого на шкірі живота матері, прямий моніторинг можна використовувати після відходження навколоплодових вод, шляхом накладання датчика на шкіру голівки плода. Для оцінювання стану плода аналізують частоту серцевих скорочень, їхню варіабельність, наявність акцелерацій та децелерацій. Все це обов'язково слід проводити з урахуванням скоротливої діяльності матки. Проте цей метод разом з високою чутливістю характеризується низькою специфічністю, це означає, що нормальна КТГ, зазвичай, відповідає нормальному стану плода, в той час як сумнівна КТГ не обов'язково еквівалентна дистресу плода, тобто спостерігається висока частота хибнопозитивних заключень [2, 9, 10, 12–15].

Відмінності в індивідуальній адаптаційній реакції плода на зниження оксигенації, які проявляються різними змінами серцевого ритму, призводять до того, що позитивна прогностична цінність КТГ щодо порушень стану плода є низькою, в той час як негативна прогностична цінність є високою [2, 6, 12, 16–20]. Досить часто результати КТГ-моніторингу є невизначеними, оскільки значна частка досліджень є такими, що важко інтерпретувати (в англійській літературі – non-reassuring fetal heart rate). Невизначеними є дані КТГ приблизно у 15% від усіх пологів і їх можуть призводити до використання як самих простих втручань, таких, як зміна положення матері, забезпечення адекватної гідратації, до термінового розродження шляхом застосування акушерських операцій для недопущення/зменшення впливу гіпоксії плода. Оцінка суттєво залежить від кваліфікації спеціаліста та часто є суб'єктивною. Хоча застосування комп'ютерного аналізу дозволило частково вирішити цю проблему, все-таки відсоток досліджень, що важко інтерпретувати та частка хибнопозитивних заключень щодо порушеного стану плода залишається значною і призводить до непотрібних оперативних втручань [2, 12, 16, 17]. Так, тривалий кардіомоніторинг протягом пологів, згідно з результатами, отриманими В. Garboppe, підвищує частоту оперативного розродження, при цьому не було відзначено зниження перинатальної захворюваності і смертності [21]. Крім того, у багатьох дослідженнях виявлено, що лише невелика частка плодів під час пологів при появі децелерацій дійсно перебувають в стані гіпоксії [6, 19, 20]. Усе залежить від виду децелерацій (рання, пізня), їхньої амплітуди і тривалості [18, 22].

У Кохранівській огляд, присвячений оцінці використання безперервної КТГ під час пологів, було включено дванадцять досліджень (більше 37 000 жінок); проте тільки двоє з них були високої якості. У порівнянні з періодичною аускультатцією, безперервна КТГ не показала значної різниці в загальній частоті перинатальної смертності (відносний ризик (ВР) 0,85, 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,59 до 1,23, n=33,513, 11 досліджень), але асоціювалася зі зниженням частоти судом у новонароджених (ВР 0,50, 95% ДІ від 0,31 до 0,80, n=32,386, 9 досліджень) хоча не було помічено значних відмінностей у виникненні церебрального паралічу (ВР 1,74, 95% ДІ від 0,97 до 3,11, n=13,252, 2 дослідження). Спостерігалось значне збільшення числа кесаревих розтинів, пов'язаних з безперервною КТГ (ВР 1,66, 95% ДІ від 1,30 до 2,13, n=18,761, 10 досліджень). Жінкам також частіше проводили інструментальне вагінальне розродження (ВР 1,16, 95% ДІ від 1,01 до 1,32, n=18,151, 9 досліджень). Дані по підгрупах низького ризику, високого ризику, передчасних пологів у високоякісних дослідженнях відповідали загальним результатам. Доступ до зразків крові новонароджених не вплинув на різницю у виникненні неонатальних судом або інших заздалегідь позначених результатів. Висновки авторів: КТГ-моніторинг під час пологів дозволяє знизити число випадків судом у новонароджених, але не впливає суттєво на частоту вразень ЦНС, зокрема ДЦП, перинатальної захворюваності

та смертності, низьку оцінку за шкалою Апгар, необхідність проведення реанімаційних заходів та розвитку ішемічно-гіпоксичної енцефалопатії, смертності новонароджених або інших стандартних показників стану новонароджених. Це може бути, на думку авторів, зумовлено тим, що частота цих станів є занадто низькою або стани такі, як ДЦП, виникають антенатально частіше, ніж під час пологів, тому моніторинг може бути неінформативним. Разом із цим, безперервна КТГ пов'язана зі збільшенням частоти кесарева розтину і інструментального вагінального розродження. Підвищена частота оперативних втручань, що асоціюється з проведенням КТГ-моніторингу під час пологів може бути знижена за допомогою дослідження зразків крові плода (ЗКП). ЗКП доцільно застосовувати при аномальних даних КТГ [2].

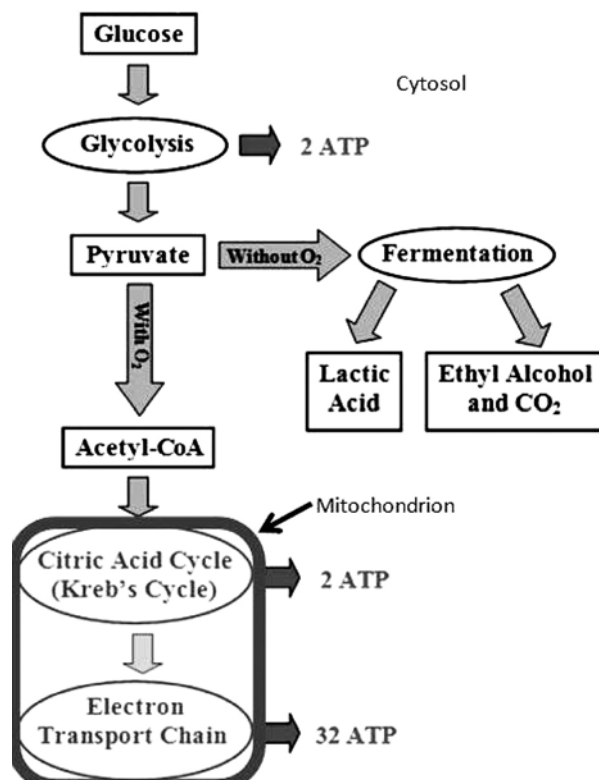
Отже, оскільки сумнівні результати КТГ часто фіксуються під час пологів, були запропоновані чисельні додаткові методики для уточнення стану плода. Ці тести мали на меті допомогти акушеру-гінекологу визначити, в якому випадку доцільним є термінове розродження, а в яких випадках пологи можна безпечно продовжувати вести консервативно. Дані тести не замінюють КТГ-моніторинг, але доповнюють його.

Найбільш поширеними з них, за якими було опубліковано Кохранівські огляди, є фетальна пульсоксиметрія [23, 24], фетальна електрокардіографія з аналізом STV-сегмента або P-R-інтервалу [25], віброакустична стимуляція [26], інфрачервона спектроскопія (вимірювання рівня кисню в крові плода) [27].

Проте, на жаль, результати досліджень цих тестів виявили або їхню недостатню інформативність та визначеність, або були неоднозначними, тому поки не відбулося їхнього широкого застосування в практиці. Так, великі надії покладалися на фетальну електрокардіографію, низка досліджень показала небнадійливі результати [25, 28–32], проте велике мультицентрове рандомізоване клінічне дослідження (11 108 випадків пологів, в 26 госпіталах), нещодавно проведене в США, не підтвердило результати попередніх досліджень і покращання цільових показників (покращання перинатальних показників та зниження частоти оперативних втручань) досягнуто не було [4].

Ще одним методом, який застосовують при сумнівних даних КТГ як доповнення до стандартного КТГ-моніторингу плода під час пологів, є дослідження рівня рН крові, отриманої зі шкіри передлеглої голівки. За результатами Кохранівського огляду, цей метод дозволив дещо знизити частоту кесарева розтину та інструментальних вагінальних пологів при сумнівних даних КТГ-моніторингу, хоча наведені вище показники залишилися вищими, ніж при періодичній аускультатії [2].

Метод отримав певне визнання в клінічній практиці. Так, Королівський Коледж Акушерів та Гінекологів (Велика Британія) рекомендує забір крові плода під час пологів для дослідження рівня рН у випадку виявлення однієї патологічної або двох невизначених відрізків при КТГ-моніторингу [15]. Забір зразка крові зі шкіри голівки плода для аналізу газів крові впроваджено з 60-х років ХХ ст. Заллінгом [33]. Метод протипоказаний за наявності ВІЛ-інфекції або гепатитів у матері, або коли є підозра щодо можливості кровотеч у плода (ризик спадкових тромбопатій). Після розриву навколоплідних оболонок та при розкритті шийки матки понад 3 см за допомогою амніоскопу проводять огляд голівки плода, підготовка ділянки шкіри та проведення забору зразка крові. Ця процедура може бути некомфортною для матері, крім того, хоча метод вважається безпечним, можливі ускладнення, включаючи інфекцію та геморагії, але вони є нечастими. Для дослідження потрібно отримати від 30 до 50 мкл крові, що часто є неможливим. Навіть коли лікар отримав достатню кількість крові, зразок часто не може бути протестований внаслідок контамінації повітрям або амніотичною рідиною. Наведені вище технічні складнощі в 20% випадків уне-



Схематичне зображення аеробного та анаеробного гліколізу у плода, продуктів метаболізму та продукції енергії (у вигляді енергії хімічних зв'язків в молекулі АТФ)

можливають визначення показників, крім того дослідження потребує значного часу (до 20 хв), що також знижує цінність методу, особливо в другий період пологів. Саме внаслідок цих недоліків метод аналізу зразка крові, отриманої зі шкіри голівки плода, з визначенням рН, що теоретично вважався «золотим стандартом», не набув поширення в практичному акушерстві. Окрім цього, подальші дослідження встановили, що кореляційний зв'язок між надпороговим рівнем рН (\leq ніж 7,2), який вважається підставою для термінового розродження та розвитком гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонародженого і віддалених неврологічних порушень є недостатнім для успішного прогнозування а відтак і попередження цих найбільш значущих неонатальних ускладнень. Певну похибку в оцінці може спричинити так звана буферна ємкість тканин, що компенсує певний час збільшення концентрації іонів водню, стримуючи ріст рН на початкових стадіях розвитку ацидозу [16, 17, 34–40].

Поряд із цим, в літературі з'являються повідомлення щодо використання для визначення гіпоксії плода рівня лактату, який є одним з найбільш важливих маркерів гіпоксії. Теоретично лактат є більш чутливим маркером перенесеної гіпоксії, з огляду на що деякі дослідники використовували визначення рівня лактату в крові, взятої зі шкіри голівки плода, як альтернативу рН-метрії [35, 41–43].

Як відомо, основним субстратом для продукції енергії у плода є глюкоза. У процесі її метаболізму (гліколізу) продукується аденозин-трифосфат – сполука, що є джерелом енергії для клітин організму. Залежно від кількості кисню переважає один з двох шляхів метаболізму глюкози – аеробний та анаеробний гліколіз. Аеробний гліколіз є основним шляхом метаболізму глюкози, при достатній кількості кисню він забезпечує синтез достатньої для потреб клітини кількості молекул АТФ, тобто є високоефективним, крім того, кінцевим продуктом аеробного гліколізу є вода (H_2O) та діоксид

карбону (CO₂). Ці метаболіти, легко проходячи через плаценту, елімінуються з організму плода. Анаеробний гліколіз переважає в умовах недостатньої кількості кисню (гіпоксія), при цьому метаболіт глюкози – піруват не вступає в цикл лимонної кислоти, а метаболізується в лактат, при цьому продукується набагато менше порівняно з аеробним гліколізом молекул АТФ, кількість яких є недостатньою для забезпечення потреб життєдіяльності клітин організму. Відомо, що як більшість зі сполук, які виникають в процесі життєдіяльності в організмі людини, лактат виконує певні корисні функції, проте в умовах гіпоксії лактат накопичується в організмі плода і розвивається лактацидемія. Виражена ацидемія порушує роботу клітини, а недостатня кількість АТФ призводить до її загибелі. Таким чином ацидемія призводить до пошкодження тканин та органів у плода, передусім мозку, серця, нирок та печінки, що може призвести до важких уражень плода.

Як зазначалося вище, лактат продукується не тільки в анаеробних, але і в аеробних умовах (з меншою інтенсивністю), при цьому існує стале співвідношення між кількістю пірувату та лактату, що складає 1:10, це значить, що підвищення рівня глюкози призводить до активації гліколізу, що підвищує рівень пірувату і відповідно лактату. Така ситуація може виникати при використанні інфузії високих доз глюкози, бета-міметиків (сальбутамол, тербуталін) та катехоламінів [44–47]. Проте для суттєвого збільшення продукції лактату рівень глюкози в крові плода має бути 8,3 ммоль/л, що маловірогідно [48, 49]. Установлено, що одноразове внутрішньовенне введення з метою внутрішньоутробної терапії тербуталіну в стандартному дозуванні не вплинуло суттєво на рівень лактату [50].

Тобто, в абсолютній більшості клінічних ситуацій підвищення рівня лактату у плода є результатом збільшення його продукції внаслідок дефіциту кисню, причому підвищення рівня лактату відображає ступінь важкості тканинної гіпоксії. Тобто, лактат є достовірним маркером гіпоксії плода [51].

Надзвичайно важливим з практичної точки зору є питання зміни рівня лактату в крові плода в другий період пологів, оскільки, по-перше, є можливість визначити його рівень, по-друге, саме в цей період найбільш складно оцінити стан плода стандартними методами. Відомо, що під час другої фази (потужня) другого періоду пологів відбувається збільшення ацидозу плода, що є наслідком періодів гіпоксії, яка виникає під час потуг. Доведено, що рівень лактату в крові плода зростає на 1 ммоль/л кожні 30 хв тривалості періоду потуг [52]. Також встановлено, що формування пологової пухлини голівки плода суттєво не порушує кореляцію між рівнями лактату в зразках крові, взятих зі шкіри голівки, та в системному кровотоку [36].

Попередні дослідження виявили високу інформативність визначення лактату щодо оцінювання метаболічного ацидозу, крім того, для визначення рівня лактату необхідно на порядок менше крові, ніж для рН-метрії (лише 5 мкл), що суттєво спрощує технічне виконання методики, а можливість застосування портативних приладів дозволяє значно скоротити час дослідження та провести його в ліжку пацієнтки без переводу в окремі приміщення для забору крові [17, 21, 53]. Унаслідок наведеного вище метод є безпечним – суттєвих ускладнень не відзначено, прийнятним для пацієнток, можливо, його багаторазове використання, а негайне отримання результатів дозволяє використовувати його в другий період пологів та в складних для діагностики випадках без ризику втратити так званий золотий час для застосування лікувальних заходів, що особливо важливо для попередження незворотних негативних наслідків для плода та новонародженого.

Як свідчать результати дослідження К. Крюгер (1999) та співавторів, рівень лактату в крові, отриманої зі шкіри голівки плода протягом 60 хв до народження, відповідав рівню лактату в артерії та вені пупкового канатика, взятого

через 5 хв після народження, а рівень лактату в артерії пупкового канатика добре корелював з рівнем рН та буферних ємностей [35]. Аллен зазначив, що рівень лактату крові, отриманої зі шкіри плода ($\geq 4,2$ ммоль/л), є більш чутливим та специфічним маркером ускладнень, ніж відповідні показники рН та дефіциту буферних ємностей [14].

К. Крюгер (1999) ретроспективно оцінив прогностичну цінність рН та лактату щодо оцінювання за шкалою Апгар, рН та дефіциту буферних ємностей в артеріальній крові пупкового канатика та розвитку енцефалопатії. Граничний рівень склав 75 перцентиль для лактату (4,8 ммоль/л) та 25 перцентиль для рН (7,2). Математичне оброблення даних виявило, що прогностичне значення лактату порівняно з рН суттєво краще (площа під отриманою кривою є статистично більшою для лактату, ніж для рН, в прогнозуванні неонатальної енцефалопатії та низькою оцінкою плода за шкалою Апгар на 5-й хвилині) [34]. Ці дані, а також результати експериментальних досліджень, що виявили вплив лактату на тканини мозку, свідчать, що лактат є кращим предиктором важких неонатальних уражень, ніж рН [54, 55]. Суттєво збільшилась перспективність використання лактату після того, як стали доступними портативні прилади з визначення його рівня. Їхнє використання дозволило на порядок зменшити об'єм зразка та зменшити час, необхідний для аналізу зразка, до 1 хв. Це значно підвищує цінність методу, дозволяє застосовувати його «у ліжку» та навіть у другий період пологів і, головне, без запізнення прийняти рішення щодо зміни тактики ведення пологів [36].

У рандомізованому контрольованому мультицентровому дослідженні Е. Wiberg-Itzel та співавторів [16] проведено порівняльне оцінювання визначення рН і лактату у зразку крові з передлеглої голівки плода при інтранатальній перістрації КТГ, що важко інтерпретувати (non-reassuring fetal heart rate). Критерії включення в дослідження: одноплідна вагітність, головне передлежання плода, гестаційний вік ≥ 34 тиж та реєстрація під час пологів КТГ, що важко інтерпретувати, що було показанням для отримання зразка крові з передлеглої голівки. Статистичний аналіз даних проведено щодо 2992 випадків. В якості первинних кінцевих точок дослідження оцінювали: наявність метаболічного ацидозу в артеріальній крові пупкового канатика при народженні (рН < 7,05 і дефіцит основ > 12 ммоль/л) та рН < 7,00. Наведені вище критерії поєднуються з неонатальною захворюваністю. Другорядними кінцевими точками дослідження були оперативне розродження (кесарів розтин, вакуум-екстракція і накладання акушерських щипців), оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині < 7 та необхідність в переведенні новонародженого у відділення інтенсивної терапії. 2992 роділлі, які були включені в дослідження, були розподілені на однакові за чисельністю групи, в котрих інтранатально проводили визначення або рН, або лактату в пробі крові з передлеглої голівки. Не виявлено статистично значущих відмінностей між двома групами за частотою метаболічного ацидозу (3,6% в групі рН і 3,2% в групі лактату; відносний ризик (ВР) – 0,91, 95% довірчий інтервал (ДІ) – 0,61–1,36) або за частотою знаходження рН < 7,0 в артерії пупкового канатика при народженні (1,8% – в групі рН і 1,5% – в групі лактату; ВР – 0,84, 95%ДІ – 0,47–1,50). Також статистично не відрізнялась частота оперативного розродження в обох групах за показаннями з боку плода (кесарів розтин – 415 (27,7%) і 452 (30,2%) відповідно в групах рН і лактату; ВР – 1,09, 95%ДІ – 0,97–1,22; накладання акушерських щипців і вакуум-екстракція плода для пологів через природні пологові шляхи відповідно 416 (38,5%) і 370 (35,4%); ВР – 0,92, 95%ДІ – 0,82–1,03). В обох групах зареєстровано по 6 випадків легкої/середньої важкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Усього 3 випадки неона-

Прогностична цінність розвитку важких неонатальних ускладнень визначення рівня рН та лактату у зразках крові, отриманих зі шкіри голівки плода під час пологів (за умови граничного рівня для рН < 7,2, для лактату > 4,8 ммоль/л)

Показник	рН		Лактат	
	Чутливість, %	Специфічність, %	Чутливість, %	Специфічність, %
рН < 7,0 в артеріальній крові	39	74	58	77
Оцінка за шкалою Апгар < 7 на 5-й хвилині	46	74	47	76
Оцінка за шкалою Апгар < 4 на 5-й хвилині	30	73	58	76
Ішемічно-гіпоксична енцефалопатія легкого ступеня	31	73	50	76
Ішемічно-гіпоксична енцефалопатія середнього/важкого ступеня	50	73	67	76

тальної смертності відзначено за час проведення дослідження, причому тільки в групі, де проводили визначення рН. Причиною смертності новонароджених в двох випадках стала гіпоплазія легень як наслідок діафрагмальної грижі і в одному – вроджений фіброз серця. У пробі крові з артерії пупкового канатика, отриманих при народженні, в даних трьох випадках ацидозу не виявлено.

У результаті проведеної роботи автори дійшли таких висновків: частота метаболічного ацидозу у новонароджених при інтранатальному дистресі плода не залежала від методу оцінювання (визначення рН або лактату в зразку крові зі шкіри голівки). Методика визначення лактату характеризується кращою відтворюваністю в порівнянні з визначенням рН, що пов'язано, головним чином, з меншою кількістю крові, потрібної для виконання аналізу. У результаті, як забір проби, так і лабораторне дослідження, потребують суттєво менших затрат часу, що робить методику більш прийнятною як для роділля, так і для персоналу. Також не виявлено достовірних відмінностей в частоті оперативного розродження, низької оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині та необхідності переведення новонародженого у відділення інтенсивної терапії при даних методах оцінювання стану плода під час пологів. Проте, як вважають дослідники, визначення лактату більш перспективне, оскільки в цій групі вони встановили тенденцію до зменшення частоти ацидозу у новонароджених.

Аналогічні результати були отримані L. Nordström (2004), R. Ramanah і співавторами (2005, 2010) [36, 56, 57]. T. Linet і співавтори (2002) встановили, що визначення лактату в зразках крові зі шкіри голівки плода краще, ніж визначення рН, корелює з дефіцитом основ визначених під час післяпологового обстеження новонародженого [58].

С.Е. East та співавтори [17] провели мета-аналіз для вивчення безпечності та інформативності оцінювання стану плода під час пологів, методики визначення рівня лактату в зразку крові зі шкіри передлеглої голівки у порівнянні з альтернативним тестуванням або з відсутністю тестування. Було проаналізовано результати двох рандомізованих досліджень, які включали 3348 випадків (пологів), в яких отримували зразки крові зі шкіри передлеглої голівки плода та проводили визначення лактату або рН. Після аналізу не встановлено статистично значущих відмінностей між групами щодо низької оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині, переведення новонародженого у відділення інтенсивної терапії, неонатальної енцефалопатії або низького рН, дефіциту основ чи метаболічної ацидемії в крові з артерії пупкового канатика після пологів. Однак встановлено статистично достовірно вищий рівень успішного проведення тесту в групі лактату порівняно з групою, де визначали рН (співвідношення ризиків 1,10, 95% ДІ 1,08–1,12, n=2992). Не було статистичних відмінностей між групами щодо перебігу пологів та оперативним розродженням при невизначеному стані плода за даними КТГ.

На підставі отриманих результатів автори дійшли таких висновків: кількість досліджень є незначною, якщо під час пологів виникає потреба у поглибленому дослідженні стану

плода, то визначення рівня лактату в зразку крові зі шкіри передлеглої голівки плода частіше, ніж при визначенні рН, буде успішним. Граничні рівні лактату потрібно визначати ураховуючи методику дослідження (таблиця).

К. Крюгер (1999) та співавтори [34] провели ретроспективне дослідження, в якому проаналізували 1709 випадків пологів, де були зареєстровані КТГ-патерни (задокументовані відрізки КТГ, де зафіксовано сумнівні показники), які спричинили підозру щодо стану плода. У зв'язку з чим для аналізу проводили забір крові зі шкіри передлеглої голівки плода. У 1221 випадку в отриманому зразку крові визначали рівень рН, у 814 рівень лактату. Оцінювали прогностичну значущість наведених вище параметрів:

- а) (рН та лактату) щодо таких показників, як рН менше 7 та дефіцит буферних ємностей більше 16 ммоль/л в артерії пупкового канатика (ацидоз);
- б) оцінка за шкалою Апгар менше 7 балів на 1-й та 5-й хвилині та менше 4 на 5-й хвилині;
- в) гіпоксично-ішемічних уражень.

Отримані результати свідчили про вищу чутливість та специфічність лактату у порівнянні з рН щодо оцінки за шкалою Апгар менше 4 балів на 5-й хвилині та розвитку важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Особливо цінно, що у 326 пацієнток обидва параметри (рН та лактат) визначені одночасно, що дозволило оцінити їхню прогностичну цінність більш коректно. Результати математичного кореляційного аналізу підтвердили наведені вище висновки. Граничний рівень лактату для зміни тактики ведення пологів автори визначили як 4,8 ммоль/л, що відповідало 75-у процентилю для лактату в шкірі голівки плода з метою попередження розвитку важких ускладнень, таких, як оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині менше 4 та розвитку помірної та важкої енцефалопатії, вірогідність розвитку яких різко підвищується при рівні лактату відповідно 6 та 6,5 ммоль/л.

На нашу думку, така тактика є виправданою та відповідає сучасній концепції «плід як пацієнт», оскільки дозволяє максимально знизити частоту важких ішемічно-гіпоксичних уражень ЦНС у новонародженого при цьому кількість оперативних втручань, які теоретично не були конче необхідними, буде невеликою і повністю виправдовується очікуваними результатами.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що основний на сьогодні метод оцінювання стану плода під час пологів – КТГ-моніторинг поряд з безсумнівними перевагами має суттєвий недолік, а саме значна частка досліджень є такими, що важко інтерпретувати. Оптимізація тактики ведення пологів при невизначених результатах КТГ-моніторингу є невирішеним питанням в сучасному акушерстві. Для його вирішення були запропоновані методики оцінювання стану плода, однак результати досліджень щодо їх ефективності свідчать, що жоден з них самостійно не вирішує дану проблему. Єдиним способом її вирішення, на нашу думку, є по-перше, виокремлення групи ризику, щодо розвитку порушеного стану плода, по-друге, ведення пологів у таких жінок з використанням

ням декількох взаємодоповнюючих методів діагностики стану плода згідно зі спеціально розробленим алгоритмом.

Перспективним щодо вирішення даного питання є визначення рівня лактату в крові, отриманій зі шкіри голівки плода під час пологів, як методу другої лінії, який застосовують у разі сумнівних даних КТГ. Згідно з результатами попередніх досліджень цей метод потребує отримання на порядок меншого об'єму крові в порівнянні з рН-метрією, що значно зменшує частку невдалих спроб, спрощує проведення та значно зменшує тривалість процедури, а відтак і можливість ускладнень. Крім того, лактат є більш чутливим та специфічним маркером розвитку метаболічного ацидозу плода, ніж рН-метрія, тобто існують теоретичні підстави очікувати, що цей показник буде мати вищу кореляцію з розвитком неврологічних порушень у новонароджених, що є вкрай важливим.

Проведені дослідження з визначення рівня лактату в крові артерії пупкового канатика, взятої після народжен-

ня плода, у порівнянні зі стандартними рН-метрією та буферними основами, виявили, що рівень лактату точно відображає розвиток метаболічного ацидозу у плода, при чому є прогностично значущим маркером розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Хоча ці нечисельні дослідження не були достатньо потужними для визначення можливостей методики щодо попередження розвитку ішемічно-гіпоксичної енцефалопатії та неврологічних ускладнень у новонародженого, попередні данні свідчать про доцільність проведення подальших досліджень.

З огляду на викладене вище ми включили визначення рівня лактату крові плода під час пологів у наше дослідження, метою якого є розроблення алгоритму ведення пологів у жінок з групи ризику щодо розвитку порушеного стану плода. Отримані попередні, проміжні результати (неопубліковані) свідчать про перспективність продовження цих досліджень.

Оценка состояния плода во время родов – современное состояние проблемы
Н.В. Пехньо, Е.В. Марущак, Ю.Н. Мельник

В статье приведены данные литературы относительно современных методов мониторинга состояния плода во время родов.

Ключевые слова: состояние плода, роды, кардиотокография, мониторинг, лактат, фетальная электрокардиография.

Assessment of the fetus during labor – state of the art
N.V. Pekhnyo, E.V. Maruschak, Y.N. Melnik

In the article the literature data about modern methods of fetal monitoring during labor were analysed.

Key words: fetus, delivery, CTG monitoring, lactate, fetal electrocardiography.

Сведения об авторах

Пехньо Надежда Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 205-49-46

Марущак Елена Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 205-49-46

Мельник Юрий Николаевич – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Haverkamp AD, Orleans M, Langendoerfer S, McFee J, Murphy J, Thompson HE. A controlled trial of the differential effects of intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:399–412.
- Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD006066.
- National Institute for Health Care Excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during child-birth. NICE clinical guideline 190. [Manchester]: NICE; 2014.
- George Saade. Fetal ECG analysis of the ST segment as an adjunct to intrapartum fetal heart rate monitoring: a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement to JANUARY* 2015. S2
- Langer B, Vayssiere C. Oximetry, fetal ECG and Oxford monitoring (compared to scalp pH) // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2008. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. S72–S80.
- Martin A. Fetal heart rate during labour: definitions and interpretation // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2008. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. S34–S45.
- Blair E., Stanley F.J. Cerebral palsy in low-birthweight infants // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1988. – Vol. 30, 4. – P. 550–552.
- MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement // *Br. Med. J.* – 1999. – Vol. 319. – P. 1054–1059.
- The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrapartum Fetal Surveillance. Clinical Guideline – Third Edition 2014. Melbourne: RANZCOG; 2014.
- Holzmann M, Nordstrum L. Follow-up national survey (Sweden) of routines for intrapartum fetal surveillance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:712–4.
- Furukawa S., Sameshima H., Ikenoue T. Intrapartum late deceleration develops more frequently in preeclamptic women with severe proteinuria. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2006. – Vol. 32, 1. – P. 68–73.
- East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD006174.
- Holzmann M, Wretler S, Cnattingius S, Nordstrum L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med* 2014 Jun 10 [Epub ahead of print].
- Allen RM, Bowling FG, Oats JJ. Determining the fetal scalp lactate level that indicates the need for intervention in labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:549–52.
- Women and Newborn Health Service. King Edward Memorial Hospital. 5 Intrapartum Care. 5.7 Management of Suspected Acute Fetal Compromise. 5.7.2 Fetal Scalp Blood Sampling. King Edward Memorial Hospital: Perth; 2011 [http://www.kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O&G_guidelines/section/5/b5.7.2.pdf]. Accessed 2014 Apr 29.
- E. Wiberg-Itzel et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomized controlled multicentre trial. *BMJ*. June, 7. 2008; 336:1284–1287.
- East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006174. DOI: 10. 1002/14651858. CD006174.pub2.
- Doret M., Constans A., Gaucherand P. Physiologic basis for fetal heart rate analysis during labour // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2010. – Vol. 39, 4. – P. 276–283.
- Kazandi M., Sendag F., Akercan F. Different types of variable decelerations and their effects to neonatal outcome // *Singapore Med. J.* – 2003. – Vol. 44, 5. – P. 243–247.
- Westgate J.A., Wibbens B., Bennet L. et al. The intrapartum deceleration in center stage: a physiologic approach to the interpretation of fetal heart rate changes in labor // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 197, 3. – P. 1–11.
- Carbonne B., Nguyen A. Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2008. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. S65–S71.
- Bennet L., Gunn A.J. The fetal heart rate response to hypoxia: insights from animal models // *Clin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 36, 3. – P. 655–672.
- David M. Gorenberg, Carol Pattillo, Pooneh Hendi, Pamela J. Rumney,

- Thomas J. Garite Fetal pulse oximetry: correlation between oxygen desaturation, duration, and frequency and neonatal outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 136–138.
24. East CE, Chan FY, Colditz PB, Begg LM. Fetal pulseoximetry for fetal assessment in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD004075]
25. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD000116. DOI: 10.1002/14651858.CD000116.pub4.
26. East CE, Smyth R, Leader LR, Henshall NE, Colditz PB, Tan KH. Vibroacoustic stimulation for fetal assessment in labour in the presence of a nonreassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD004664]
27. Mozurkewich E, Wolf FM. Near-infrared spectroscopy for fetal assessment during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD002254]
28. Chandrharan E, Arulkumaran S. Prevention of birth asphyxia: responding appropriately to cardiotocograph (CTG) traces. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Aug; 21(4): 609–24.
29. Antonia Costa, Diogo Ayres-de-Campos, Fernanda Costa, Cristina Santos, Joao Bernardes Prediction of neonatal acidemia by computer analysis of fetal heart rate and ST event signals. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:464. e1-6.
30. Westgate J, Harris M, Curnow JSH, Greene KR. Plymouth randomised trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:1151–60.
31. Amer-Wählin I, Hellsten C, Norén H, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I, Lijja H, Lindoff C, Månsson M, Mårtensson L, Olofsson P, Sundström AK, Marál K. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:534–38.
32. Noren H., Amer-Wahlin I., Hagberg H. et al. Fetal electrocardiography in labor and neonatal outcome: data from the Swedish randomized controlled trial intrapartum fetal monitoring // *m. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188. – P. 183–192.
33. Bretscher J & Saling E. pH values in the human fetus during labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1967; 97: 906–911.
34. K. Kruger, B. Hallberg, M. Blennow, M. Kublickas, M. Westgren. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1072–8.
35. Westgren M, Kruger K, Ek S, Grunevald C, Kublickas M, Naka K. et al. Lactate compared with pH analysis at fetal scalp blood sampling: a prospective randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:29–33.
36. Nordström L. Fetal scalp and cord blood lactate // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2004. – Vol. 18, 3. – P. 467–476.
37. Mittendorf R, Won SY, Gianopoulos JG, Pryde PG, Roizen N. Relationships between umbilical cord arterial blood pH levels at delivery and Bayley Psychomotor Development Index scores in early childhood. *J Perinat Med* 2008;36:335–40.
38. Malin GL, Morri RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1471.
39. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012;119:824–31.
40. Tuffnell D, Haw WL, Wilkinson K. How long does a fetal scalp blood sample take? *BJOG* 2006;113:332–4.
41. Westgren M, Divon M, Horal M, et al. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 173: 1416–1422.
42. Nordström L, Ingemarsson I, Persson B, et al. Lactate in fetal scalp blood and umbilical artery blood measured during normal labor with a test strip method. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1994;73: 250–254.
43. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Olofsson P. Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1263–9.
44. Kenepf NB, Shelley WC, Gabbe SG, et al. Fetal and neonatal hazards of maternal hydration with 5% dextrose before cesarean section. *Lancet* 1982; 1: 1150–1152.
45. Lunell NO, Joëlsson I, Larsson A, et al. The immediate effect of a b-adrenergic agonist (salbutamol) on carbohydrate and lipid metabolism during the third trimester of pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1977; 56: 475–478.
46. Lagercrantz H & Slotkin TA. The stress of being born. *Scientific American* 1986; 254: 92–102.
47. Nordström L, Chua S, Roy A, et al. Lactate, lactate/pyruvate ratio and catecholamine interrelations in cord blood at delivery in complicated pregnancies. *Early Human Development* 1998; 52: 87–94.
48. Robillard JE, Sessions C, Kennedy RL & Smith FG. Metabolic effects of constant hypertonic glucose infusion in well-oxygenated fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1978; 130: 199–203.
49. Nordström L, Arulkumaran S, Chua S, et al. Continuous maternal glucose infusion during labour. Effects on maternal and fetal glucose and lactate levels. *American Journal of Perinatology* 1995; 12: 357–362.
50. Nordström L, Chua S, Persson B, et al. Intrapartum tocolysis has no effect on fetal lactate concentration. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2000; 89: 165–168.
51. Milley JR. Uptake of exogenous substrate during hypoxia in fetal lambs. *American Journal of Physiology* 1988; 254: E572–E578.
52. Nordström L, Achanna S, Naka K & Arulkumaran S. Lactate increase in mother and fetus during the second stage of labour. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 108: 263–268.
53. Nordström L., Ingemarsson I., Kublickas M. et al. Scalp blood lactate: a new test strip method for monitoring fetal wellbeing in labour // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102, 11. – P. 894–899.
54. Engidawork E, Chen Y, Dell'Anna E, Goiney M, Lubec G, Ungerstedt U, et al. Effects of perinatal asphyxia on systemic and intracerebral pH and glucose metabolism in the rat. *Experimental Neurology* 1997;145:390–6.
55. Myers RE, Wagner KR, Courten GD. Lactic acid accumulation in tissues as cause of brain injury and death in cardiogenic shock from asphyxia. In: Laursen NH, Hochberg HM editor(s). *Clinical perinatal biochemical monitoring*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981:37–98.
56. Ramanah R., Martin A., Riethmuller D. Value of fetal scalp lactate sampling during labour: a comparative study with scalp pH // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2005. – Vol. 33, 3. – P. 107–112.
57. Ramanah R., Martin A. Fetal scalp lactate microsampling for nonreassuring fetal status during labor: a prospective observational study // *Fetal Diagn. Ther.* – 2010. – Vol. 27, 1. – P. 14–19.
58. Linet T., Laporte J., Gueye H. et al. Évaluation du bien-être néonatal par micro-dosage rapide des lactates au sang du cordon // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2002. – Vol. 31. – P. 352–357.

Статья поступила в редакцию 03.08.2015

Прогестерон і ризик реалізації пізніх ускладнень вагітності

Л.Г. Назаренко¹, Л.В. Нікіфор²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Мета дослідження – оцінювання ефективності застосування прогестеронової підтримки у жінок з пізніми ускладненнями вагітності, з ознаками фетоплацентарної дисфункції. Обстежено 65 жінок з клінічно зазначеною фетоплацентарною патологією – затримка внутрішньоутробного росту плода I–II стадії (15), маловоддя (20), їхнього сполучення (25), гіпоплазія плаценти (5 випадків), починаючи з 24–27-тижневого терміну. Перед початком лікування проводили фармакологічну пробу для оцінювання потенційної користі прогестеронової підтримки шляхом дослідження впливу сублінгвальної форми прогестерону на кровообіг в структурах матково-плацентарно-плодового судинного русла. Доведено позитивний ефект від використання прогестерону стосовно частоти передчасних пологів у жінок з пізніми ускладненнями вагітності, асоційованими з фетоплацентарною дисфункцією. Значущого впливу прогестерону при застосуванні лише в другій половині вагітності щодо перинатальної смертності, неонатальної захворюваності не встановлено. Зроблено висновок про перспективність проведення подальших досліджень на більшому клінічному матеріалі, в рандомізованому форматі.

Ключові слова: прогестерон, ускладнення вагітності, передчасні пологи.

У всьому світі до основних факторів, що ідентифікують розлади репродуктивного здоров'я населення, відносять невиношування і недоношування вагітності. На жаль, сьогодні, як і 50 років тому, частота втрат залишається незмінною, на рівні 15–20% від клінічно підтверджених бажаних вагітностей, а число передчасно народжених дітей збільшується, сягаючи 15 млн щороку [2, 4, 10].

Лікування жінок з «загрозою» передчасного переривання має цільовим результатом пролонгацію вагітності до терміну народження дитини з максимально високим потенціалом життєздатності [3]. Разом із цим, слід констатувати, що терапевтичні заходи, які проводять у другій половині вагітності у зв'язку з розвитком інших пізніх ускладнень (пreeклампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода (ЗВРП), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти), які зумовлюють значну частку передчасних пологів (ПП) і перебувають у патогенетичній єдності, маючи за першооснову так званий синдром хронічної ішемічної хвороби плаценти, далеко не завжди відповідають очікуваним результатам. Пояснити це можна, зокрема, тим, що в арсеналі використовуваних лікарських препаратів немає засобів цільового впливу на фетоплацентарну систему.

Проблема лікування жінок з невиношуванням вагітності (НВ) відрізняється відсутністю однозначної науково доказової бази, оскільки проведені дослідження мають майже запрограмовані погрішності у своїх протоколах через неможливість забезпечити відповідність обов'язковим критеріям, які існують для визнання ефективності терапії. Зокрема, якщо дослідження присвячене вивченню однієї передбачуваної причини НВ або ПП, мають бути виключені усі випадки, в

яких цієї причини немає. Але це є майже нереальним. Із етичних міркувань, контингентам жінок з клінічно значущою «загрозою» НВ і ПП малоприйнятним є проведення плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень, які є основою науково доказової медицини.

Одним з найбільш дискусійних аспектів проблеми НВ і ПП є прогестерон і ризик передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки. Більш ранні рандомізовані дослідження свідчать, що застосування прогестерону однозначно знижує ризик ПП лише у жінок з ПП в анамнезі [6]. У подальшому було доведено, що частота спонтанних ПП до 34 тиж у жінок з довжиною шийки 15 мм, які не мали в анамнезі ПП, є достовірно нижчою в групі пацієток, які протягом 24–34 тиж отримали вагінально мікронізований прогестерон (19,2% проти 34,4%) [7, 8].

Не виключно, що протективний вплив прогестерону може бути пов'язаний з судинними ефектами, адже прогестеронові рецептори виявлені в ядрах ендотеліальних клітин маткових артерій, периферійних вен [9]. У зв'язку з цим логічним стало обговорення патогенезу НВ і ПП в контексті дисфункції судинного ендотелію – своєрідного великого нейроендокринного органа, дифузно розсіяного по всіх тканинах. Сучасне поняття дисфункції ендотелію включає дисбаланс між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальний перебіг ендотеліозалежних процесів [2]. Особливостями дисфункції ендотелію при НВ є: зниження рівней NO у 2 рази, Е-селектину в 1,5 разу, підвищення ендотеліну-1 в 5 разів [5].

Термін вагітності 28–33 тиж становить 1/3 всіх ПП. До цієї категорії відносяться як спонтанні, так і елективні ПП з акушерських і перинатальних показань. Решта випадків здебільшого припадає на ПП в 34–37 тиж, результати яких для плода практично співставні з такими при доношеній вагітності. Отже, найвищий клінічний інтерес мають питання оптимізації результатів вагітності з ризиком ПП і пізніх акушерських ускладнень в межах другої половини II триместру – першої половини III триместру вагітності. Обмін досвідом ведення таких контингентів вагітних має поповнити доказову базу раціонального обсягу терапевтичних заходів.

Мета дослідження: оцінити можливість ефективного застосування прогестеронової підтримки при веденні вагітності з ускладненнями другої половини, з ознаками фетоплацентарної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження, яке проводили з вересня 2014 р. до серпня 2015 р., під спостереженням перебували 65 жінок (основна група), які мали пізні ускладнення вагітності з клінічно зазначеною фетоплацентарною патологією – ЗВРП I–II стадії (15 спостережень), маловоддя (20 випадків), їхнє сполучення (25 жінок), гіпоплазія плаценти (5 пацієток). Основними видами ускладнень вагітності, з якими можна асоціювати фетоплацентарну патологію, були гіпертензивні порушення (7 спостережень), загроза переривання в I триместрі вагітності з кров'яними виділеннями

ми, не пов'язаними з передлежанням плаценти, з наявністю ознак ретроплацентарної гематоми (9 випадків), низьке розташування плаценти, діагностоване в ході скринінгу ІІ триместру (16 спостережень). У 27 спостереженнях мали місце поєднання анемії, гіпотензії, перебіг вагітності з недостатнім збільшенням маси тіла, симптомами астенізації. У 6 випадках клінічно зазначених ускладнень не було встановлено (так звані ідіопатичні варіанти фетоплацентарної дисфункції). Строк вагітності на початок даного дослідження був в діапазоні 24–27 тиж.

При оцінюванні морфотипу жінок основної групи знайшла відображення характерна структура сучасної репродуктивної популяції: у 18 осіб (27,7%) констатовано недиференційовану дисплазію сполучної тканини, у 12 (18,5%) надмірну масу тіла, у 11 (16,9%) дефіцит маси тіла.

Групою порівняння слугували дані про перебіг і перинатальні виходи у 65 жінок, які завершили вагітність в даній установі протягом попередніх двох років, мали аналогічний спектр ускладнень, але не отримували прогестеронової підтримки (архівний матеріал). При формуванні групи порівняння намагалися максимально дотримуватися принципу «випадок-контроль» щодо спостережень основної групи.

Вік жінок основної групи був в діапазоні 18–36 років (в середньому $26 \pm 2,3$ року), порівняльної – 19–35 років (в середньому $26,3 \pm 2,4$ року).

Критеріями включення в дослідження були наявність одноплідної вагітності без уроджених вад розвитку у жінок без мимовільних абортів в анамнезі, відсутність посилення застосування препаратів прогестерону в передгравідарній підготовці і в першій половині вагітності, виключення інфекційного фактора, спадкової патології системи гемостазу.

При оцінюванні критеріїв ефективності первинною кінцевою точкою вважали кількість ПП (мимовільних і елективних) в терміні до 34 тиж (238 днів постконцептуального строку). Вторинними кінцевими точками були відповідність маси тіла при народженні гестаційному терміну, перинатальні втрати, серйозні ускладнення неонатального періоду (внутрішньошлункові крововиливи, респіраторний дистрес-синдром, ретинопатії недоношених тощо) з необхідністю довготривалої інтенсивної терапії та спеціалізованої допомоги.

Для прогестеронової підтримки було використано сублінгвальну і вагінальну форми препарату мікронізованого прогестерону (Лютеїна, ADAMED Група).

Ультразвукове дослідження проводили на сканерах «Sonoace-8000» («Medison», Корея); Philips HD 11XE (Австрія), включало, поряд зі стандартною методикою, цервікометрію і доплерівську флоуметрію з визначенням цереброплацентарного відношення.

Для з'ясування стану судинної адаптації жінки в 25 спостереженнях основної групи в динаміці спостереження (через 4 тиж) визначали в крові концентрації субстанцій, що синтезуються ендотелієм, з альтернативною дією на судинний тонус: ендотелін-1 і оксид азоту (NO). NO визначали флоуметричним методом за М. Marzling та співавторами на спектрофлуориметрі Hitachi-M (Hitachi, Japan), ендотелін імуноферментним методом (набори «ELISA» (Канада) на аналізаторі «Chem Well 2900» (Awareness Technology Inc.), USA).

При опрацюванні матеріалу застосовано математичні методи статистичного оброблення даних клінічних досліджень: варіаційний, t-критерій Стьюдента, відносний ризик (BP) при 95% довірчому інтервалі (ДІ), достовірність яких визначали при $p \leq 0,5$. Використовували ліцензовані програмні продукти для IBM PC PC Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед курсовим застосуванням прогестерону за доцільне вважали провести в кожному спостереженні своєрідну фармакологічну пробу для оцінювання потенційної реальної користі прогестеронової підтримки у відношенні фетоплацентарної системи шляхом дослідження впливу препарату на кровообіг в структурах матково-плацентарно-плодового судинного русла. Оптимальний варіант реалізації даної проби став можливим завдяки властивостям сублінгвальної форми препарату Лютеїна, яка володіє швидкою і максимальною біодоступністю, з початком дії щонайменше через 30 хв.

Сублінгвальний/букальний спосіб застосування має низку добре відомих відмінностей і переваг перед традиційним (per os), а саме: 1) препарат не зазнає в шлунку впливу NCI; 2) потрапляє в кровообіг, обминаючи печінку, що запобігає передчасному руйнуванню й виділенню з жовчю, тобто усувається так званий ефект першого проходження через печінку; 3) внаслідок доброго кровопостачання слизової оболонки порожнини рота всмоктування відбувається швидко, що забезпечує швидкий розвиток ефекту. Через невелику всмоктувальну поверхню слизової оболонки порожнини рота сублінгвально або трансбукально загальноприйнято вводити високоактивні речовини, застосовувані в невисоких дозах при невідкладних станах (наприклад, нітрогліцерин, деякі стероїдні гормони).

«Формула» фармакологічної проби з прогестероном, яку проводили в основній групі жінок, включала доплерівське дослідження з визначенням кривих швидкості кровообігу в маткових артеріях, артерії пупкового канатика до і через 45–60 хв після застосування 50 мг препарату Лютеїна сублінгвально.

Можливість проводити таким чином фармакологічну пробу стала однією із причин вибору даного препарату. Другою причиною того, що саме цьому препарату із числа прогестеронових було віддано перевагу перед іншими, стала наявність двох лікарських форм – сублінгвальної і вагінальної, з можливістю гнучкої конверсії їх застосування пацієнтками, без перерахунку ртвової та добової дози. При проведенні курсової терапії перевагу віддавали вагінальній формі як більш комфортній, зручній для застосування, такої, що дозволяє провести цільову доставку препарату до матки, як «виконавчому органу» при вагітності, обминаючи перше проходження через шлунок і печінку. Сьогодні загальноприйнято, що поглинання через стінки вагіни забезпечує досягнення високого рівня прогестерону безпосередньо в матковому кровообігу, і це є головним критерієм вибору на користь саме вагінальних форм перед препаратами, що використовуються per os. Вагомою причиною обрання препарату Лютеїна стала також доцільність додержання в клінічній практиці інструкцій із застосування лікарських засобів (Компендіум – лікарські засоби). Слід зазначити, що в переліку показань для інших препаратів прогестерону і похідних або мають місце обмеження терміном до 20 тиж вагітності, або наголошено на пероральному введенні в пізні терміни вагітності. Натомість, препарат Лютеїна з діючою речовиною прогестерон, згідно з цим довідковим виданням, можна застосовувати до 37-тижневого терміну у вагінальній та сублінгвальній формах.

Прогестеронову підтримку проводили курсом 4–6 тиж по 200 мг на добу. Нами обрано дозу 200 мг, оскільки ми відносили обстежений контингент до групи особливо високого ризику ПП, хоча на сьогодні проблематично вважати реальністю дозозалежний зв'язок між прогестероном і результатами вагітності з пізніми ускладненнями. Кожна третя жінка користувалася комбінацією вагінальної і сублінгвальної форм.

Позитивну «відповідь» у фармакологічній пробі продемонстрували 56 жінок (86,2%), що дозволило прогнозувати в цих спостереженнях доцільність призначення курсу терапії. Зокрема, реакцією відповіді стали деяке зниження резис-

Вміст ендотеліну і оксиду азоту в крові у вагітних основної групи в динаміці лікування

Показники	На початку лікування (n=25)	Через 4 тиж (n=25)	P
Ендотелін	5,5±0,18	4,7±0,29	<0,05
Оксид азоту	0,269±0,022	0,327±0,015	<0,05

тентності в одній або обох маткових артеріях (відповідно в 35,4% і 50,8%), в артерії пупкового канатика (в 76,9%). Проте, підтримки решті 13,8% жінок.

За даними цервікометрії на етапі скринінгу II триместру довжина шийки матки становила 32 мм (діапазон 15–56 мм). Довжину ≤25 мм зафіксовано у 3 (4,6%), що засвідчує невисокий ризик ПП за цим критерієм в основній групі.

Проведено в динаміці визначення вмісту ангіогенних речовин з альтернативною дією – ендотеліну-1 (E-1) і NO в основній групі. Результати дослідження, проведеного у вибіркового контингенту, представлені в таблиці.

Як видно із наведених даних, вміст NO в крові вагітних основної групи перед призначенням прогестерону в комплексній терапії був нижче в порівнянні показниками через 4 тиж від початку лікування. Вміст E-1 був вищим на початку лікування, ніж в динаміці. Співставлення цих даних є аргументом на користь висновку про те, що в ході терапії прогестероном має місце відносний приріст NO, що є субстанцією, яка забезпечує розширення судин, а отже, посилюється певний баланс ангіогенних субстанцій в бік зростання позитивних процесів, які теоретично мають відношення до нівелювання проявів матково-плацентарної недостатності.

При аналізі клінічних результатів встановлено, що частота первинної кінцевої точки – ПП до терміну 34 тиж – складала в основній групі 13,8%, в порівняльній – 27,7% (BP 0,43; 95% ДІ 0,18–1,03; p=0,048). Отже, ризик мимовільних ПП в групі жінок, які отримували прогестеронову підтримку в другій половині вагітності у зв'язку з ознаками фетоплацентарної дисфункції, є достовірно нижчим відносно групи порівняння. Сумарна частка ПП (мимовільних і елективних) була вдвічі вищою в основній групі – 15,4% проти 33,8% в порівняльній, BP 0,37; 95% ДІ 0,16–0,84; p=0,025. Примітно, що реалізований ризик мимовільних ПП в основній групі мав місце лише у жінок з негативною або нульовою «відповіддю» у фармакологічній пробі з прогестероном.

Індивідуальний розгляд випадків дозволив відзначити паралелізм між позитивною реакцією на прогестерон в фармако-

логічній пробі з більш сприятливими виходами вагітності. Зокрема, в усіх 56 спостереженнях курс лікування не був перерваний, продовжувався щонайменше 4 тиж. Нівелювання маловоддя, вирівнювання темпів росту плода досягнуто в кожному другому спостереженні. І це дозволило зробити припущення, що кращі виходи вагітності, з точки зору частоти ПП, перебігу вагітності, пов'язані з використанням прогестерону.

Аналіз за вторинними кінцевими точками не дозволив виявити значущої різниці за такими показниками, як антенатальна загибель (по 1 випадку в кожній групі), неонатальна смерть (1 випадок в основній групі, 2 в порівняльній, BP 0,59; ДІ 0,08–4,6; p=0,98), числу внутрішньошлуночкових крововиливів, некротизивного ентероколіту, РДС, ретинопатії (поодинокі випадки). Маса дітей при народженні ≤2500 г в основній групі була в 25 (38,5%), в порівняльній – у 34 (52,3%), BP 0,57; ДІ 0,29–1,15; p=0,16.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження довело позитивний ефект від використання прогестерону стосовно частоти передчасних пологів у жінок з пізніми ускладненнями вагітності, асоційованими з фетоплацентарною дисфункцією.

Запровадження фармакологічної проби з прогестероном дозволяє визначити корисність і доцільність призначення в комплексній терапії курсової прогестеронової підтримки, а отже, заслугове поширення в клінічній практиці.

Значущого впливу прогестерону при застосуванні лише в другій половині вагітності щодо перинатальної смертності, неонатальної захворюваності в наших спостереженнях не встановлено. Проте, дизайн даного дослідження був недостатньо потужним для оцінювання цих вторинних точок.

Важливо, що дослідження дозволило встановити позитивну динаміку судинної адаптації під впливом прогестерону, яку віддзеркалювали маркери ендотеліальної дисфункції, що є однозначним позитивним моментом, який дозволяє сподіватися на більш вагомий результат при подальших дослідженнях в рандомізованому форматі.

Прогестерон и риск реализации поздних осложнений беременности Л.Г. Назаренко, Л.В. Никифор

Цель исследования – оценка эффективности применения прогестероновой поддержки у женщин с поздними осложнениями беременности, с признаками фетоплацентарной дисфункции. Обследовано 65 женщин с клинически очерченной фетоплацентарной патологией – задержка внутриутробного роста плода I–II стадии (15), маловодие (20), их сочетание (25), гипоплазия плаценты (5), начиная с 24–27-недельного срока. Перед началом лечения проводили фармакологическую пробу для оценки потенциальной пользы прогестероновой поддержки путем исследования влияния сублингвальной формы прогестерона на кровоток в структурах маточно-плацентарно-плодового сосудистого русла.

Доказан положительный эффект использования прогестерона в отношении частоты преждевременных родов у женщин с поздними осложнениями беременности, ассоциированными с фетоплацентарной дисфункцией. Значимого влияния прогестерона при применении во второй половине беременности в отношении перинатальной смертности, неонатальной заболеваемости не установлено. Сделан вывод о перспективности проведения дальнейших исследований на большем клиническом материале в рандомизированном формате.

Ключевые слова: прогестерон, осложненная беременность, преждевременные роды.

Progesterone and the risk of late complications of pregnancy L. Nazarenko, L. Nikifor

The purpose of research – assessment of the effectiveness of progesterone support in women with late complications of pregnancy, with signs of fetoplacental dysfunction. The study involved 65 women with clinically outlined fetoplacental pathology – IUGR I-II (15), oligogidamnion (20), a combination (25), hypoplasia of the placenta (5), starting with the 24–27 week period. Before treatment, pharmacological tests were carried out to assess the potential benefits of progesterone support by investigating the effect of sublingual form of progesterone in the blood flow in the structures of utero-placental-fetal vascular bed. The positive effect of the use of progesterone in the incidence of preterm labor women with late pregnancy complications associated with fetoplacental dysfunction. Progesterone significant effect when used in the 2nd half of pregnancy on perinatal mortality, neonatal morbidity not established. It is concluded that the prospects for further research on large clinical material, in a randomized format.

Key words: progesterone, pregnancy complications, premature birth.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: Kh_6_pologovy@ukr.net

Никифор Ливия Васильевна – Буковинский государственный медицинский университет, 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К. Молекулярная медицина – новое направление в акушерстве и гинекологии / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 9–14.
2. Моїсеєнко Р.О. Аналітичні матеріали щодо стану охорони здоров'я матерів та дітей в Україні у 2007–2011 роках / Р.О. Моїсеєнко, А.В. Терещенко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина // 2013. – № 1 (7). – С. 6–12.
3. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение (клиническое руководство): под ред. А.Н. Стрижакова [и соавт]. – ГОУ ВПО 1 Моск. гос. мед. ин-т. – 2011. – 71 с.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
5. Bohm F. The endotelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischemia/ reperfusion-induced endothelial dysfunctions in humans // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 108, № 4. – P. 357–363.
6. da Fonseca E.B. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous PTB in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study / E.B. da Fonseca, R.E. Bittar, M.H. Carvalho, M. Zugaib // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 419–424.
7. Fonseca E.B. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E.B. Fonseca, E. Celik, M. Parra [et al.] // Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 462–469.
8. DeFranco E.A. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E.A. DeFranco, J.M. O'Brien, C.D. Adair [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 30. – P. 697–705.
9. Graham J.D. Physiological action of progesterone in target tissue / J.D. Graham, C.L. Clarke // Endocrine Reviews. – 1997. – Vol. 18, № 4. – P. 502–519.
10. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // Pathog. Glob. Health. – 2012; 106 (3): 139–140.

Статья поступила в редакцию 12.10.2015

Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують уперше

В.І. Бойко, М.А. Болотна

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Результати проведених досліджень свідчать, що при використанні вдосконаленого нами алгоритму корекції дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі у юних вагітних, які складають групу високого ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції (ПД), включаються всі структурні механізми адаптації плаценти, які дозволяють зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації, що є найважливішим пристосувальним засобом, який дозволяє підтримувати життєздатність плода. Отримані результати дозволяють нам рекомендувати удосконалений алгоритм діагностики та профілактики ПД у юних жінок, які народжують уперше, для широкого застосування в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, діагностика, профілактика, юні жінки, які народжують уперше.

Однією з актуальних проблем сучасного акушерства є порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК), що призводить до високої частоти перинатальної смертності і захворюваності [2, 6]. Серед основних причин такої негативної тенденції виділяють наявність ускладненого репродуктивного анамнезу, високу частоту екстрагенітальної патології, несприятливий вплив екологічних і економічних чинників, а також вагітність в несприятливі терміни для народження дітей (до 18 і після 40 років) [3, 7].

На жаль, останніми роками вагітність у дівчат віком молодше 18 років стає все більш частим явищем, що пов'язують з раннім початком статевого життя, частою зміною статевих партнерів, відсутністю знань з основних моментів контрацепції тощо [1, 8]. При цьому в даний час юний вік (до 18 років) відносять до чинників ризику акушерської і перинатальної патології, особливо у зв'язку з біологічною негативністю материнського організму і високим рівнем інфекцій, що передаються статевим шляхом [4].

Не дивлячись на значне число наукових повідомлень з проблеми плацентарної дисфункції (ПД), з одного боку, а також вагітності і пологів у юних жінок, які народжують уперше, ціла низка наукових завдань далека від вирішення. На нашу думку, одним з таких завдань є наявність ПД у юних жінок, які народжують уперше, при тому, що публікації в даному напрямі є поодинокими, несистематизованими і носять фрагментарний характер, що не дозволяє досить ефективно вирішувати це наукове завдання. Усе це в сукупності свідчить про актуальність вибраної тематики для проведення наукових досліджень, спрямованих на зниження частоти перинатальних ускладнень у жінок групи високого ризику.

Мета дослідження: зниження частоти ПД та перинатальної патології у юних вагітних на підставі вивчення клініко-лабораторних, гормональних, функціональних і морфологічних особливостей формування ФПК, а також розроблення та впровадження вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконували в Державній установі Медичний інститут Сумського державного університету на кафедрі акушерства та гінекології. Дослідження проводили в динаміці вагітності.

Спостереження за вагітними здійснювали спільно з терапевтом, кожна вагітна консультувалась суміжними спеціалістами за необхідності.

Відповідно до мети і завдань даного наукового дослідження було проведено клініко-функціональне обстеження 90 вагітних, які народжували вперше та були розділені на такі групи:

Контрольна група – 30 вагітних, які народжують уперше у віці 20–25 років, без акушерської та соматичної патології, розроджених через природні пологові шляхи;

I група – 30 вагітних, які народжують вперше у віці 13–18 років, які одержували загальноприйнятну профілактику ПД;

II група – 30 вагітних, які народжують уперше у віці 13–18 років, у яких була використана вдосконалена нами методика профілактики ПД.

Для проведення аналізу складена карта дослідження, яка включає такі параметри: соціально-біологічна характеристика; скарги; анамнез життя, включаючи матеріально-побутові умови; акушерсько-гінекологічний анамнез, що містить докладні дані про репродуктивну функцію (перебіг, результат попередніх вагітностей); проспективний аналіз перебігу даної вагітності, пологів і післяпологового періоду та характеристика немовляти (масо-зростові показники, оцінка загального стану за шкалою Апгар, основні параметри перебігу раннього неонатального періоду).

Проведене дослідження не суперечить загальноприйнятим біотичним нормам і виконане з урахуванням відповідних принципів Гельсінської Декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України про проведення експериментальних і клінічних досліджень [2].

Профілактика ПД у юних вагітних I групи, які народжують уперше, проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [5], при цьому в комплекс лікувально-профілактичних заходів включали препарати, які посилюють матково-плацентарний кровообіг, препарати, які нормалізують метаболізм та білковий обмін, а також адаптогени.

Основною відмінною рисою розробленої нами методики профілактики ПД у юних вагітних, які народжують вперше, було використання препарату аргініну гідрохлориду. Препарат використовували профілактично у формі сиропу по 25 мл 3 рази на добу трьома курсами по 10 днів. Терміни вагітності були: 16–17 тиж; 26–27 та 36–37 тиж.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, мікробіологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними факторами ризику розвитку ПД у юних першороділей є наявність в анамнезі високого рівня інфекційних захворювань в дитячому та підлітковому віці (56,7%), соматичної патології (36,7%), гінекологічної патології (66,7%); носійство хронічної урогенітальної інфекції (100,0%); низький рівень зареєстрованих шлюбів (23,3%); висока частота шкідливих навичок (33,3%); відсутність будь-якої професії (70,0%); небажання чоловіка і його батьків мати дитину (76,7%) і недостатнє матеріальне забезпечення (76,7%).

Основними ускладненнями перебігу вагітності і пологів у юних жінок є ПД (63,3%), загроза передчасних пологів (43,3%), затримка розвитку плода (26,7%; $p < 0,05$), дистрес плода (16,7%), що призводить до високої частоти абдомінального розродження (26,7%).

Перинатальні наслідки розродження у юних вагітних характеризуються достовірно високим рівнем середньотяжких форм асфіксії новонародженого (20,0%) та постгіпоксичної енцефалопатії (23,3%). Сумарні перинатальні втрати складають 33,3%.

Особливості формування і функціонування ФПК у юних вагітних характеризуються порушенням плодової гемодинаміки: збільшення швидкості кровообігу у веноній протоці (до $74,44 \pm 2,25$; $p < 0,05$), підвищення пульсового індексу в маткових артеріях (до $1,612 \pm 0,03$; $p < 0,05$) та в середньомозковій артерії (до $1,526 \pm 0,03$; $p < 0,05$) і одночасній появі дистормональних порушень: зменшення рівня естріолу (до $24,3 \pm 1,8$ нмоль/л; $p < 0,01$); плацентарного лактогену (до $301,8 \pm 14,4$ нмоль/л; $p < 0,05$) і прогестерону (до $349,2 \pm 14,6$ нмоль/л; $p < 0,05$) при одночасному збільшенні вмісту кортизолу (до $988,6 \pm 12,6$ нмоль/л; $p < 0,01$). Ці результати свідчать про початок субкомпенсованих змін функціонального стану ФПК.

Морфо-функціональний стан послідів у юних породілей характеризується наявністю суттєвих порушень компенсаторно-присосувальних механізмів в плаценті, що проявлялося значним відставанням у формуванні ворсинчастого дерева за рахунок збільшення об'єму міжворсинчастого фібриноїду ($2,8 \pm 0,01$ бала), псевдоінфарктів ($4,0 \pm 0,02$ бала), афункціональних зон ($2,8 \pm 0,02$ бала), міжворсинчатих крововиливів ($2,6 \pm 0,02$ бала) та кальцифікатів ($4,2 \pm 0,03$ бала), що свідчить про стан загального морфо-функціонального напруження плаценти та подальше виникнення ПД. Основним патогенетичним механізмом форму-

вання ПД у юних жінок, які завагітніли вперше, є відносна та патологічна незрілість ворсинчастого дерева.

Використання вдосконаленого нами алгоритму дозволяє нормалізувати гормонсинтезувальну функцію плаценти, покращити матково-плацентарний кровообіг, активувати структурні механізми адаптації плаценти, зберегти морфометричні та дифузні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації, що є найважливішим пристосувальним засобом для підтримки життєздатності плода.

Додаткове включення в комплекс лікувально-профілактичних заходів глютаргінну гідрохлориду дозволило знизити частоту ПД в 2,4 разу, передчасних пологів в 1,7 разу, передчасного розриву плодових оболонок в 2,2 разу, затримки росту плода в 1,8 разу, дистресу плода в 2,5 разу, частоти кесаревих розтинів в 1,6 разу, що в свою чергу дозволило достовірно знизити частоту перинатальних ускладнень: асфіксії новонароджених в 2,3 разу та постгіпоксичної енцефалопатії в 1,7 разу, а також попередити перинатальну смертність.

ВИСНОВКИ

Таким чином, на підставі отриманих даних можна вважати, що при використанні вдосконаленого нами алгоритму корекції дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі в юних вагітних, які складають групи високого ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції (ПД), включаються всі структурні механізми адаптації плаценти, які дозволяють зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації, що є найважливішим пристосувальним засобом, який дозволяє підтримувати життєздатність плода. Отримані результати дозволяють нам рекомендувати удосконалений алгоритм діагностики та профілактики ПД у юних жінок, які народжують уперше, для широкого застосування в практичній охороні здоров'я.

Диагностика и профилактика плацентарной дисфункции у юных первородящих В.И. Бойко, М.А. Болотная

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при использовании усовершенствованного нами алгоритма коррекции дизадаптационных нарушений в фетоплацентарном комплексе у юных беременных, которые составляют группу высокого риска по развитию плацентарной дисфункции (ПД), включаются все структурные механизмы адаптации плаценты, которые позволяют сохранить морфометрические и диффузные показатели ворсинчатого дерева на уровне стойкой компенсации, что является наиболее важным приспособительным средством, которое поддерживает жизнедеятельность плода. Полученные результаты позволяют нам рекомендовать усовершенствованный алгоритм диагностики и профилактики ПД у юных первородящих для широкого применения в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, диагностика, профилактика, юные первородящие.

Diagnostics and preventive maintenance of placental dysfunction at young first-labour women V.I. Boyko, M.A. Bolotnaya

Results of the spent researches testify that at use of the algorithm of correction improved by us dysadaptation infringements in a fetoplacental complex at young pregnant women who make group of high risk on development of placental dysfunction, all structural mechanisms of adaptation of placenta which allow to keep morfometrical and diffusion indicators of tree at level of proof indemnification that is the most important adaptive means which supports fruit ability to live join. The received results allow us to recommend advanced algorithm of diagnostics and preventive maintenance of placental dysfunction at young first-labour women for wide application in practical public health services.

Key words: placental dysfunction, diagnostics, preventive maintenance, young first-labour women.

Сведения об авторах

Бойко Владимир Иванович – Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского института Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (050) 307-35-63

Болотная Марина Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского института Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П. Ультразвукова діагностика затримки росту плода на фоні плацентарної недостатності в групах з високим ризиком / Ю.П. Вдовиченко, С.В. Дудка // Ехографія в перинатології та гінекології. – Кривий Ріг. – 2013. – С. 25–27.
2. Запорожан В.М. Плацентарна недостатність та її вплив на плід / В.М. Запорожан, Л.І. Даниленко, Р.Ф. Макулін // Одеський мед. журнал. – 2009. – № 4. – С. 82–84.
3. Маркин Л.Б. Мониторные системы в родовспоможении / Л.Б. Маркин, М.П. Павловский. – К.: Здоров'я, 2010. – 158 с.
4. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Ляхно И.В. Ведення вагітності та пологів при фетоплацентарній недостатності. – Харьков: Торнадо, 2011. – 116 с.

5. Радзинский В.Е. Плацентарная недостаточность при гестозе / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 11–16.
6. Романенко Т.Г. Иммунологические аспекты профилактики, прогнозирования та лікування невиношування вагітності / Т.Г. Романенко, А.В. Ткаченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 6. – С. 117–119.
7. Чайка В.К. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. / В.К. Чайка, Т.Н. Демина. – Севастополь: Вебер, 2011. – 268 с.
8. Anamey E.R., Hednee W.R. The prevention of adolescent pregnancy // JAMA. – 2012. – № 5. – P. 78–82.

Статья поступила в редакцию 15.09.2015

Динамика доплерометрических показателей кровотока в маточных артериях при беременности в 11–14 и 19–22 нед в зависимости от ее исхода

Ю.П. Вдовиченко¹, Т.М. Бабкина¹, Н.К. Волик^{1,2}

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев

Современная клиническая медицина по праву выводит ультразвуковое исследование плода и околоплодных структур на лидирующие позиции и часто отводит ему доминирующую роль в комплексном обследовании беременных. Данное исследование, проведенное с участием 294 беременных, показало, что всем беременным вне зависимости от степени акушерского и перинатального риска в алгоритм обследования в I триместре целесообразно включение доплерометрического исследования интенсивности кровотока в маточных артериях с целью выделения группы высокого перинатального риска, а также для получения «стартовых» показателей становления маточно-плацентарной гемодинамики для дальнейшей, более объективной оценки динамики изменения маточного кровотока с учетом природного изменения кровотока на протяжении беременности. **Ключевые слова:** беременность, доплерометрия кровотока маточных артерий, прогнозирование исходов беременности.

Основу механизма, обеспечивающего постоянство маточного кровотока при прогрессировании беременности, составляет снижение преплацентарного сопротивления току крови. Это достигается процессом инвазии трофобласта, заключающимся в дегенерации мышечного слоя, гипертрофии эндотелиальных клеток и в фибриноидном некрозе концевых участков спиральных артерий. Связанные с неполноценной инвазией трофобласта в спиральные артерии нарушения имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации лежат в основе развития плацентарной дисфункции и широкого спектра патологии беременности, начиная с самопроизвольных аборт в ранние сроки, и заканчивая рождением ребенка с признаками задержки внутриутробного развития.

Установлено [11], что количество спиральных артерий, подвергающихся морфофункциональной перестройке при преэклампсии не превышает 20%, а при гипотрофии и задержке роста плода (ЗРП) от 45% до 100% спиральных артерий подвергались лишь частичной перестройке [9].

По данным разных авторов, ЗРП осложняет от 6,5% до 44% беременностей [3, 2], являясь основной причиной перинатальных потерь и увеличения частоты рождения детей с малой массой тела [1].

Недавно было установлено, что чем раньше снижается сопротивление в маточных артериях (МА), тем лучше процесс плацентации и больше масса тела плода и новорожденного [5, 13]. С другой стороны, «поздняя» нормализация маточной гемодинамики повышает риск отслойки плаценты, низких баллов по шкале Апгар и повышает перинатальную смертность [8].

Однако в большинстве исследований оценку маточной гемодинамики выполняют в конкретные сроки беременности, вне связи с предыдущими показателями, не принимая во внимание тот факт, что плацентация – прогрессирующий и динамический процесс. В связи с этим необходимы исследования для оценки

интенсивности увеличения маточного кровотока и его клинического значения для прогноза акушерских осложнений.

Цель исследования: определение последовательных изменений маточной гемодинамики между I и II триместрами беременности и их анализ в связи с последующим развитием акушерских осложнений беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 294 беременные с одноплодной беременностью, не имеющие структурной или хромосомной патологии плода, с отсутствием тяжелой экстрагенитальной патологии. Допплерометрические исследования в МА выполнены дважды в сроки 11⁺⁴–13 нед (средний срок 12⁺³ нед) и в 19–22 нед (средний срок 20⁺² нед). Интервал между исследованиями составил 8 нед ± 3 дня.

Допплерометрические исследования проводили на аппарате Voluson730Expert с доплеровским блоком, оснащенным 7–9 МГц внутриволостным датчиком и 4–8 МГц датчиком для трансабдоминальных исследований. Допплерометрические исследования проводили в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и спектральной доплерографии. Функционирование маточно-плацентарно-плодового комплекса оценивали по характеру кривых скоростей кровотока (КСК) в доминантной и субдоминантной МА, с проведением последующей математической обработки профилей спектра кровотока с помощью расчетной программы приборов. Для правильной визуальной идентификации МА использовали режим ЦДК.

В I триместре беременности оценка кровотока в МА возможна как при трансвагинальном, так и при трансабдоминальном доступе. Однако трансвагинальный доступ имеет ряд преимуществ: ультразвуковой датчик располагается ближе к исследуемому сосуду, угол инсонации обычно приближен к нулю, что дает возможность получить более качественные спектральные кривые кровотока.

При трансвагинальном доступе визуализацию МА осуществляли при поперечном сканировании в проекции шеечно-перешеечного отдела латеральнее маточно-влагалищного сплетения. Во II–III триместрах использовали трансабдоминальный доступ. Спектрограммы кровотока МА получали из участка сосуда сразу ниже места пересечения МА наружной подвздошной артерии. При проведении спектральной доплерографии и доплерометрии с целью соблюдения методики исследования использовали строго определенные параметры настройки прибора.

Опрашиваемый объем был соизмерим с диаметром сосуда и составлял 2–3 мм, угол между направлением доплеровского луча и продольной осью сосуда не превышал 20°, частотный фильтр устанавливали на уровне не более 100 Гц. Для анализа выбирали не менее 3 качественных КСК для каждой МА. Количественный анализ профилей спектра кровотока в артериальном звене заключался в расчете угол-независимых индексов: пульсационного индекса (ПИ). Предпочтение от-

Частота нормальных и измененных показателей кровотока МА в I триместре беременности в зависимости от исхода беременности

Исход беременности	ПИ МА < 95% (186 беременных)	ПИ МА > 95% (108 беременных)
Нормальный исход	158 (84,9%)	57 (52,7%)
ЗРП±преэклампсия, нормальные доплерометрические показатели	22 (11,8%)	32 (29,6%)
ЗРП±преэклампсия, патологические доплерометрические показатели	6 (3,2%)	19 (17,6%)
Преэклампсия	2 (1%)	7 (6,4%)

Таблица 2

Допплерометрические показатели кровотока в МА в I триместре беременности в исследуемых группах

Группы беременных в зависимости от исхода беременности	ПИСр. маточных артерий, М±m	ПИСр. маточных артерий, М±m	
		Норма (215 беременных)	Осложнения (79 беременных)
1-я группа (нормальный исход), 215 беременных	1,85±0,34	1,85±0,34	2,3±0,42 P<0,0001
2-я группа (ЗРП±преэклампсия, нормальные доплерометрические показатели), 54 беременных	2,1±0,36 P ₁₋₂ =0,048		
3-я группа (ЗРП±преэклампсия, патологические доплерометрические показатели), 25 беременных	2,48±0,4 P ₂₋₃ =0,02; P ₁₋₃ =0,0001		

давали анализу ПИ, поскольку при его расчете принимается во внимание характер распределения скоростей в течение сердечного цикла и соответственно учитывается глубина ранней диастолической выемки в спектре КСК МА.

Для объективизации изменений интенсивности маточного кровотока между I и II триместрами рассчитывали процентный прирост кровотока в МА как процент снижения ПИСр. во II триместре по отношению к ПИСр. в I триместре.

В соответствии с исходами беременности беременные были разделены на 3 группы:

1-я группа – беременные с нормальным исходом беременности;

2-я группа – беременные с ЗРП и/или преэклампсией, и с нормальными доплерометрическими показателями в плодово-плацентарном звене на протяжении беременности;

3-я группа – беременные с ЗРП и/или преэклампсией, и с патологическими доплерометрическими показателями в плодово-плацентарном звене (повышение ПИ в артериях пуповины >95% или снижение цереброплацентарного индекса <5%, или повышение ПИ венозного протока >95% для данного срока гестации), выявленные в любом сроке гестации.

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятому методу вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (SD). Для определения достоверности разности средних величин использовали критерий Стьюдента (t) для выборок разного объема (n). При p<0,05 наблюдаемые различия достоверны. Статистическую обработку материалов проводили на персональном компьютере с использованием прикладных статистических пакетов «Statistica 5.5», а также статистических функций программы MS Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В общем числе беременных нормальный исход беременности и родов был у 215 (73,1%) женщин, которые составили 1-ю группу. Во 2-ю группу вошли 54 (18,3%) женщины, у которых беременность закончилась рождением ребенка с признаками задержки роста и отсутствием доплерометрических нарушений плодово-плацентарной гемодинамики. 3-ю группу составили 25 (8,5%) беременных с ЗРП, которая осложни-

лась присоединением гемодинамических нарушений в плодово-плацентарном звене, что потребовало досрочного родоразрешения в 6 случаях (2%) и закончилось отслойкой плаценты и антенатальной гибелью плода в 2 наблюдениях (0,7%).

Преэклампсия легкой степени тяжести, развившаяся после 36 нед беременности, диагностирована у 5 беременных 2-й группы (1,7%), средней и тяжелой степени с манифестацией до 32 нед – у 4 беременных 3-й группы (1,3%).

В I триместре нормальные показатели ПИ в МА зарегистрированы у 186 беременных. Нарушение маточной гемодинамики в виде повышения ПИ>95% в одной или обеих МА отмечено у 108 беременных.

Как видно из данных табл. 1, повышенные ПИ МА в I триместре имели место у более чем половины нормально закончившихся беременностей. Это вполне согласуется с данными об относительно невысокой чувствительности данного показателя относительно прогноза нетяжелых акушерских осложнений [10, 12]. С другой стороны, известно, что до 50% новорожденных с задержкой роста могут родиться с массой более 10% и следовательно не рассматриваются как ЗРП [4, 6].

В табл. 2 представлены показатели ПИСр. в МА в изучаемых группах. Как видно из данных табл. 2, при осложненном течении и исходе беременности индексы сопротивления достоверно превышают таковые при нормальном исходе. С другой стороны, не установлено достоверных различий в показателях кровотока между 1-й и 2-й группами беременных. Это обусловлено тем, что 2-я группа характеризовалась развитием поздних и нетяжелых осложнений, не приводящих к клинически значимому нарушению функционирования фетоплацентарного комплекса.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что при осложненном течении и исходе беременности индексы сопротивления достоверно превышают таковые при нормальном исходе. С другой стороны, различия в показателях кровотока между 1-й и 2-й группами беременных имеют пограничные значения. Это обусловлено тем, что 2-я группа характеризовалась развитием поздних и нетяжелых осложнений, не приводящих к клинически значимому нарушению функционирования фетоплацентарного комплекса. Кроме того, в данной группе вполне вероятно наличие здоровых и так называемых конституционально малых плодов. Также, следует отметить, что поздняя манифестация акушерских осложне-

Таблица 3

Допплерометрические показатели кровотока в МА во II триместре беременности в исследуемых группах

Группы беременных в зависимости от исхода беременности	ПИср. маточных артерий, М±m	ПИср. маточных артерий, М±m	
		Норма (215 человек)	Осложнения (79 человек)
1-я группа (нормальный исход), 215 беременных	1,1±0,21	1,1±0,21	1,76±0,42 P<0,001
2-я группа (ЗРП±преэклампсия, нормальные доплерометрические показатели), 54 беременных	1,4±0,36 P ₁₋₂ =0,07		
3-я группа (ЗРП±преэклампсия, патологические доплерометрические показатели), 25 беременных	1,99±0,3 P ₂₋₃ =0,001; P ₁₋₃ <0,001		

Таблица 4

Распределение исходов беременности в зависимости от прироста кровотока в МА

Прирост интенсивности кровотока в МА	Исходы беременности		
	Нормальный исход, 215 беременных	ЗРП±преэклампсия, нормальные доплерометрические показатели, 54 беременные	ЗРП±преэклампсия, патологические доплерометрические показатели, 25 беременных
Нормальный (196 беременных)	176 (89,7%)	20 (10,2%)	0
1-я степень снижения (58 беременных)	34 (58,6%)	24 (41,4%)	0
2-я степень снижения (36 беременных)	5 (13,9%)	10 (27,8%)	21 (58,3%)
3-я степень снижения (4 беременных)	0	0	4 (100%)

Таблица 5

Частота нарушений прироста интенсивности кровотока и исходы беременности

Исход беременности	Прирост интенсивности кровотока			
	нормальный	1-я степень	2-я степень	3-я степень
Нормальный (215 беременных)	81,8%	15,8%	2,3%	
ЗРП±преэклампсия, нормальные доплерометрические показатели (54 беременных)	37%	44,5%	18,5%	
ЗРП±преэклампсия, патологические доплерометрические показатели (25 беременных)	0	0	84%	16%

ний может быть следствием материнских факторов риска, индуцирующих атеросклеротические изменения в нормально сформированных маточно-плацентарных артериях [7]. При раздельном анализе показателей ПИ в МА получено, что в большинстве случаев в данной группе имело место повышение ПИ > 95% только в одной МА. Показатели сосудистого сопротивления в 3-й группе достоверно отличались от 1-й и 2-й групп, что свидетельствует о более глубоком нарушении процессов становления гемодинамики в маточно-плацентарном звене, обуславливая более ранние и тяжелые проявления плацентарной дисфункции.

Таким образом, доплерометрическая оценка кровотока в МА в I триместре беременности является хорошим инструментом выявления плацентарной ишемии высокой степени и ранних манифестаций акушерских осложнений беременности. С другой стороны, показатели кровотока в маточных артериях в I триместре служат «стартовыми» показателями для более объективной оценки динамики изменения маточного кровотока на протяжении беременности.

Во II триместре беременности у обследуемой группы женщин наряду с оценкой ПИ проводили расчет прироста интенсивности кровотока в бассейне МА. Группа с нормальным исходом беременности была группой сравнения для анализа изменений интенсивности кровотока при осложнениях. В группе с нормальным исходом беременности прирост кровотока в бассейне МА за 8 нед составил 40,7±8,91%. Мы выделили 3 степени снижения прироста: 1-я степень: снижение прироста в пределах >1,5 – <2 SD (22–30%), 2-я степень:

>2SD – <3SD (14–20%), 3-я степень: > 3 SD (< 14%).

Результаты проведенных исследований во II триместре представлены в табл. 3–5.

Снижение прироста кровотока в маточно-плацентарном звене 1-й степени хорошо компенсируется возможностями фетоплацентарного комплекса, не приводит к тяжелым осложнениям в течение беременности и может рассматриваться как компенсированная плацентарная дисфункция. По-видимому, это является отражением того факта, что процесс трофобластической инвазии и перестройки маточно-плацентарных артерий протекает в «замедленном» темпе, с «поздней» нормализацией кровотока к III триместру.

С другой стороны, данная группа беременных представляет группу риска, поскольку проявления поздней ЗРП в ней регистрировались в 4 раза чаще по сравнению с группой с нормальным приростом кровотока (41,4% против 10,2%). При этом средние значения ПИ МА достоверно не отличаются между данными группами беременных.

Снижение же прироста кровотока 2-й степени следует рассенивать как проявление нарушения второй волны инвазии трофобласта, которое не в состоянии полностью компенсироваться, и резко повышает риск развития осложнений, время манифестации и тяжесть которых определяются возможностями плодово-плацентарного звена. Частота осложнений беременности при 2-й степени снижения прироста кровотока в 2 и 8 раз превышает таковую по сравнению с 1-й степенью нарушений и нормальным приростом (87,5% про-

тив 41,4% и 10,2% соответственно). 2-я степень нарушения прироста интенсивности сопровождается достоверными изменениям средних значений ПИ МА.

3-я степень нарушения прироста интенсивности кровотока является критической и, вероятнее всего, отражает первичную плацентарную дисфункцию с несостоятельностью плацентации с ранних сроков беременности и крайне неблагоприятным прогнозом. Данная степень нарушений зарегистрирована у 4 беременных, из которых у 2 произошла отслойка плаценты и антенатальная гибель плода в сроки 26–28 нед, у 2 – предпринято досрочное родоразрешение в сроки 32 нед и 34 нед в связи с дистрессом плода. Масса детей при рождении составила 1020 г и 1480 г соответственно.

Выводы

Основываясь на полученных материалах следует заключить, что всем беременным вне зависимости от степени аку-

Динаміка доплерометричних показників кровотоку в маткових артеріях при вагітності в 11–14 та 19–22 тиж залежно від її результату Ю.П. Вдовиченко, Т.М. Бабкіна, Н.К. Волик

Сучасна клінічна медицина по праву виводить ультразвукове дослідження плода і навколоплідних структур на головні позиції і часто відводить йому головну роль в комплексному обстеженні вагітних. Дане дослідження, проведене за участю 294 вагітних, показало, що всім вагітним незалежно від ступеня акушерського та перинатального ризику в алгоритм обстеження в I триместрі доцільно включення доплерометричного дослідження інтенсивності кровотоку в маткових артеріях з метою виділення групи високого перинатального ризику, а також для отримання «стартових» показників становлення матково-плацентарної гемодинаміки для подальшого, більш об'єктивного оцінювання динаміки зміни маткового кровотоку з урахуванням приросту інтенсивності кровотоку протягом вагітності.

Ключові слова: вагітність, доплерометрія кровотоку маткових артерій, прогнозування результатів вагітності.

шерского и перинатального риска в алгоритм обследования в I триместре целесообразно включение доплерометрического исследования с целью оценки интенсивности кровотока в маточных артериях для выделения группы беременных высокого перинатального риска, а также для получения «стартовых» показателей становления маточно-плацентарной гемодинамики для дальнейшей более объективной оценки динамики изменения маточного кровотока на протяжении беременности.

Также исключительно важным представляется повторение этих исследований в сроки 19–22 нед с оценкой прироста интенсивности кровотока в маточных артериях, в результате чего можно проследить не только направленность изменений в маточной гемодинамике, но и степень их выраженности для последующего динамического контроля изменяющейся гемодинамики маточно-фетоплацентарного комплекса. На основании этих исследований практически без ошибок можно установить начальные признаки осложненного течения беремен-

Dynamic changes of Uterine artery Doppler indices during pregnancy at 11–14 and 19–22 weeks, depending on its outcome Yu. Vdovichenko, T. Babkina, N. Volyk

Modern clinical medicine legally puts the ultrasound examination of the fetus and extraembryonic structures in the leading position, and often assigns its prevalent role in the complex examination of pregnant women. This study was conducted in 294 pregnant women showed that Doppler study of the intensity of blood flow in the uterine arteries is appropriate to include in the algorithm of first trimester examination of all pregnant women, regardless of the degree of obstetric and perinatal risk in order to select a group of high perinatal risk, as well as to obtain initial indicators for uteroplacental hemodynamics formation for further, more objective assessment of the dynamics of changes in uterine blood flow, taking into account the intensity of the growth of blood flow during pregnancy.

Key words: pregnancy, uterine arteries pulsed Doppler, prediction pregnancy outcome.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Бабкина Татьяна Михайловна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Волик Нэлла Кузьминична – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 32. E-mail: nellav@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артеменко В.В. Клинические факторы в патогенезе задержки развития плода/ В.В. Артеменко// Здоровье женщины. – 2013. – № 1 (77). – С. 117–119.
2. Степанюк А.Г. До питання щодо затримки внутрішньоутробного розвитку плода/А.Г. Степанюк, В.Д. Гриб// Здоровье женщины. – 2008. – № 4 (36). – С. 95–96.
3. Янюта С.М. Особливості розвитку дітей з внутрішньоутробною затримкою росту/ С.М. Янюта, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко, В.П. Присяжнюк// Современная педиатрия. – 2008. – № 3 (20). – С. 121–123.
4. Breeze A.C. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction/A.C. Breeze, C.C. Lees // Semin Fetal Neonatal Med. – 2007. – V. 12. – P. 383–397.
5. Campbell S. Doppler ultrasound of the maternal uterine arteries: disappearance of abnormal waveforms and relation to birth-weight and pregnancy outcome/S. Campbell, R.S. Black, C.C. Lees, V. Armstrong, J.L. Peacock// Acta Obstet Gynecol Scand. – 2000. – V. 79. – P. 631–634.
6. Chard T. Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight/ T. Chard, K. Costeloe, A. Leaf //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 1992. – V. 45. – P. 59–62.
7. Gomez O. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population/O. Gomez, J.M. Martinez, F. Figueras, V. Del Rio Mborobio, B. Puerto, O. Coll, V. Cararach, J.A. Vanrell// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2005. – V. 26. – P. 490–494.
8. Kurdi W. Delayed normalization of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon/W. Kurdi, A. Fayyad, V. Thakur, K. Harrington //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2004. – V. 117. – P. 20–23.
9. Lyall F. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction / F. Lyall, J.N. Bulmer, E. Duffie, F. Cousins, A. Theriault, S.C. Robson // Am. J. Pathol. – 2001. – V. 158, № 5. – P. 1713–1721.
10. Martin A.M. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation/A.M. Martin, R. Bindra, P. Curcio, S. Cicero, K.H. Nicolaidis// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2001. – V. 18. – P. 583–586.
11. Meekins J.W. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies/ J.W. Meekins, R. Pijnenborg, M. Hanssens, I.R. McFadyen, A. van Asshe// Br J Obstet Gynaecol. – 1994. – V. 101. – P. 669–674.
12. Melchiorre K. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction/K. Melchiorre, K. Leslie, F. Prefumo, A. Bhide, B. Thilaganathan// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2009. – V. 33. – P. 524–529.
13. Prefumo F. The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weight/ F. Prefumo, M. Guven, R. Ganapathy, B. Thilaganathan // Obstet Gynecol. – 2004. – V. 103. – P. 764–768.

Статья поступила в редакцию 08.09.2015

Вибір способу розродження та інших компонентів акушерського забезпечення у жінок з рубцем на матці та підвищеним ризиком виникнення інфекційних ускладнень

О.П. Засаднюк, Г.В. Бевз

Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Основною метою проведеного дослідження було встановити спосіб розродження та інші компоненти акушерського забезпечення, що найбільш суттєво впливають на зниження частоти післяпологових гнійно-септичних ускладнень у жінок з рубцем на матці та наявними інфекційними факторами ризику.

Проаналізовано результати розродження 89 вагітних з післяопераційним рубцем на матці, середній вік яких становив $28,55 \pm 4,42$ (від 20 до 41 років). Були сформовані 2 групи: основна ($n=43$) – жінки, які були розродженні протягом 2012 року відповідно до сучасних принципів розродження жінок з рубцем на матці; контрольну групу склали 46 жінок, розроджених до 2012 року, у яких мали місце відмінності ведення пологів та післяпологового періоду, в порівнянні з основною групою пацієнток.

Установлено, що у вагітних з рубцем на матці та наявними інфекційними факторами ризику найбільше значення для зниження вірогідності післяпологових гнійно-запальних ускладнень має успішне вагінальне розродження ($\beta=-0,342$, $p=0,012$), застосування однорядного вікрилового шва для ушивання матки у разі абдомінального розродження ($\beta=-0,329$, $p=0,002$), проведення модуляції імунної відповіді в післяопераційний період ($\beta=-0,263$, $p=0,013$), а також скорочення допологового перебування вагітної у стаціонарі до 3 діб і менше ($\beta=0,2643$, $p=0,014$).

У жінок з рубцем на матці та наявними інфекційними факторами ризику перевагу слід надати вагінальному розродженню за відсутності протипоказань. Сучасні принципи надання акушерської допомоги вагітним з післяопераційним рубцем на матці дозволили знизити частоту післяпологових гнійно-запальних ускладнень у жінок з підвищеним ризиком їхнього виникнення з 28,2% в контрольній групі до 9,3% в основній групі ($p=0,023$).

Ключові слова: рубець на матці, післяпологові гнійно-запальні ускладнення, фактори ризику.

В Україні, як у всьому світі, частота кесарева розтину як методу розродження за останні 15–20 років підвищилась в 3–4 рази і складає 13–40% [1]. В Україні кожний третій кесарів розтин є повторним і проводиться з приводу рубця на матці, що становить 30–35% у структурі всіх показань до абдомінального розродження [5].

Абдомінальне розродження супроводжується великою частотою ускладнень, що значно перевищує частоту ускладнень при природному розродженні [2, 6]. Протягом останнього десятиріччя в Україні спостерігається тенденція до зростання частоти післяпологової інфекції до 11–22% від усіх пологів [4]. Від септичних акушерських ускладнень в післяпологовий період в світі щорічно вмирає близько 150 000 жінок [3, 4].

Таким чином, постійне збільшення числа жінок репродуктивного віку, що мають рубець на матці, складність розродження

пацієнток з оперованою маткою, а також висока частота різних акушерських і перинатальних ускладнень спонукають до пошуків оптимальних шляхів розродження вагітних цієї категорії.

Мета дослідження: встановити спосіб розродження та інші компоненти акушерського забезпечення, що найбільш суттєво впливають на зниження частоти післяпологових гнійно-септичних ускладнень у жінок з рубцем на матці та наявними інфекційними факторами ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовані результати розродження 89 вагітних, середній вік яких складав $28,55 \pm 4,42$ (від 20 до 41), котрі були розроджені у відділенні патології вагітних ВОКЛ ім. М.І. Пирогова та Перинатальному центрі м. Хмельницького.

З 2012 року згідно з затвердженими клінічними протоколами з акушерської допомоги «Кесарів розтин» та «Вагінальні пологи після кесарева розтину», затвердженими наказом МОЗ України № 976 від 27.12.2011 р., у зазначених клініках були скориговані підходи до ведення пологів у жінок з кесаревим розтином в анамнезі, що стало обґрунтуванням формування клінічних груп пацієнток в нашому дослідженні. Були сформовані 2 групи: основна ($n=43$) – жінки, котрі були розроджені протягом 2012 р. відповідно до сучасних принципів розродження жінок з рубцем на матці; контрольна група ($n=46$) – жінки, котрі були розроджені до 2012 року, у яких мали місце відмінності ведення пологів та післяпологового періоду порівняно з основною групою пацієнток.

Для встановлення наявності відмінностей пологової та післяпологової допомоги між аналізованими групами проведено їхній порівняльний аналіз щодо тактики ведення пологів та післяпологового періоду, а саме: способу розродження (вагінальні пологи або кесарів розтин), у випадку кесарева розтину – показання до повторного оперативного розродження, техніка виконання кесарева розтину (техніка розрізу, розведення рани на матці, відокремлення плаценти та виділення посліду, ушивання матки, ушивання шкіри, застосування окситоцину, дренивання черевної порожнини, ушивання очеревини, ушивання підшкірної клітковини), анестезіологічне забезпечення кесарева розтину, інфузійно-трансфузійна терапія, антибіотикопрофілактика, модуляція імунної відповіді, післяопераційне знеболювання. У кожній групі пацієнток нами проведено оцінювання наступних груп показників: констатація факту використання відповідного до лікувального напрямку, для медикаментозних засобів – варіант препарату, початок введення та тривалість використання (добы), а також тривалість госпіталізації до і після розродження (добы). Статистичне оброблення даних виконували у статистичному пакеті SPSS 20 (©SPSS Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення відмінностей у сформованих клінічних групах жінок проведено їхній аналіз щодо параметрів, що

Таблиця 1

Розподіл генітальних та екстрагенітальних інфекційних факторів по групах, n (%)

Нозологічна одиниця	Основна група (n=43)	Контрольна група (n=46)
Наявність 1 інфекційного фактора ризику	28 (65,1)	30 (65,2)
Наявність ≥ 2 інфекційних факторів ризику	8 (18,6)	10 (21,7)
Анемія вагітних середнього та тяжкого ступеня	12 (27,9)	15 (32,6)
Безсимптомна бактеріурія	13 (30,2)	16 (34,8)
Гестаційний пієлонефрит	2 (4,6)	3 (6,5)
Неспецифічний кольпіт	12 (27,9)	20 (43,5)
Запальні зміни посліду	8 (18,6)	11 (23,9)

Таблиця 2

Відмінності комплексу акушерської допомоги у жінок з рубцем на матці та наявними інфекційними факторами ризику, n (%)

Показник	Основна група (n=43)	Контрольна група (n=46)
Ліжко-день до розродження < 3 дб	32 (74,4)*	24 (52,2)
Успішне вагінальне розродження	15 (34,9)*	-
Нижньосередина лапаротомія	2 (7,1)* (n=28)	12 (26,1)
Спинномозкова анестезія	27 (96,4)* (n=28)	36 (78,3)
Антибіотикопрофілактика ампіциліном або цефалоспорином II покоління	24 (85,7)** (n=28)	13 (28,3)
Антибіотикопрофілактика одноразово внутрішньовенно за 15-60 хв до розрізу шкіри	26 (92,8)** (n=28)	11 (23,9)
Інтраопераційна трансфузія препаратів крові	2 (7,1)* (n=28)	14 (30,4)
Гістероррафія однорядним вікриловим швом	26 (92,8)** (n=28)	32 (69,6)
Модуляція імунної відповіді в післяопераційний період	19 (44,2)** (n=28)	7 (15,2)

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; при порівнянні з основною групою хворих.

Таблиця 3

Вплив окремих параметрів акушерського забезпечення на частоту післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у жінок з рубцем на матці та наявними інфекційними факторами ризику

Показник	Beta	Standard Error of Beta	t	p
Гістероррафія однорядним вікриловим швом	-0,329	0,105	-3,135	0,002
Ліжко-день до розродження	0,264	0,105	2,515	0,014
Модуляція імунної відповіді в післяопераційний період	-0,263	0,104	-2,524	0,013
Успішне вагінальне розродження	-0,342	0,134	-2,56	0,012
Нижньосередина лапаротомія	-0,224	0,1131	-1,979	0,052
Спинномозкова анестезія	-0,088	0,128	-0,69	0,492
Антибіотикопрофілактика ампіциліном або цефалоспорином I покоління	-0,202	0,107	-1,887	0,064
Антибіотикопрофілактика одноразово, за 15-60 хв до розрізу шкіри	-0,039	0,105	-0,3723	0,711

відносяться до клініко-демографічних даних, супутньої патології, акушерського анамнезу і т. п. Виходячи з відсутності відмінностей по переважній більшості з клініко-демографічних показників, в тому числі факторів інфекційного ризику (табл. 1), є підстави висловити припущення, що можливе отримання відмінностей результатів їхнього розродження може бути зумовлено тільки відмінностями тактики ведення пологів та післяпологового періоду.

Згідно з сучасними позиціями щодо розродження жінок з рубцем на матці тактика акушерської допомоги у пацієнток основної групи мала низку істотних відмінностей (табл. 2).

При порівнянні груп за частотою розвитку ускладнень було виявлено, що в основній групі частота післяпологових гнійно-запальних ускладнень була достовірно нижчою (9,3%), ніж в контрольній (28,2%) ($p=0,023$) (малюнок), що, як було зазначено вище, ймовірно, свідчить про клінічну значущість тих змін у тактиці ведення пологів та післяпологового періоду, котрі були внесені згідно з діючим клінічним протоколом



Частота гнійно-запальних ускладнень у жінок з рубцем на матці та наявними інфекційними факторами ризику (n=89)

Для проверки гипотезы про вплив досліджуваних параметрів акушерської допомоги (за якими досліджувані групи відрізнялись одна від одної) на частоту післяопераційних гнійно-запальних ускладнень, нами був застосований метод множинної регресії. Залежною перемінною слугувало будь-яке післяопераційне інфекційно-запальне ускладнення, а незалежними перемінними – параметри та методи акушерського забезпечення.

У результаті аналізу було з'ясовано, що з усієї сукупності оцінюваних параметрів акушерської допомоги достовірний сукупний внесок у зниження частоти післяопераційних гнійно-запальних ускладнень демонструють тільки чотири: частота успішного вагінального розродження (показники регресійної моделі, $\beta=-0,342$, $p=0,012$), частота застосування однорядного вікрилового шва для ушивання матки у разі оперативного розродження ($\beta=-0,329$, $p=0,002$), частота призначення модуляторів імунної відповіді у післяопераційний період ($\beta=-0,263$, $p=0,013$),

термін допологового перебування вагітної в акушерському стаціонарі ($\beta=0,2643$, $p=0,014$) (табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. Сучасні принципи надання акушерської допомоги вагітним з післяопераційним рубцем на матці дозволяють знизити частоту післяпологових гнійно-запальних ускладнень у жінок з підвищеним ризиком їхнього виникнення з 28,2% до 9,3% ($p=0,023$).

2. На зниження частоти післяпологових гнійно-запальних ускладнень у жінок з рубцем на матці та наявними інфекційними факторами ризику достовірно впливає: успішне вагінальне розродження ($\beta=-0,342$, $p=0,012$), застосування однорядного вікрилового шва для ушивання матки у разі абдомінального розродження ($\beta=-0,329$, $p=0,002$), проведення модуляції імунної відповіді в післяопераційний період ($\beta=-0,263$, $p=0,013$), а також скорочення допологового перебування вагітної у стаціонарі до 3 діб і менше ($\beta=0,2643$, $p=0,014$).

Выбор способа родоразрешения и других компонентов акушерского обеспечения женщин с рубцом на матке и повышенным риском возникновения инфекционных осложнений О.Ф. Засаднюк, Г.В. Бевз

Основной целью проведенного исследования было установить способ родоразрешения и другие компоненты акушерского обеспечения, которые наиболее существенно влияют на снижение частоты послеродовых гнойно-септических осложнений у женщин с рубцом на матке и имеющимися инфекционными факторами риска.

Были проанализированы результаты родоразрешения 89 беременных с послеоперационным рубцом на матке, средний возраст которых составлял $28,55 \pm 4,42$ (от 20 до 41 лет). Были сформированы 2 группы: основная ($n=43$) – женщины, которые были родоразрешены в течение 2012 года в соответствии с современными принципами родоразрешения женщин с рубцом на матке; контрольную группу составили 46 женщин, родоразрешенных до 2012 года, у которых имели место различия ведения родов и послеродового периода по сравнению с основной группой пациенток. Установлено, что у беременных с рубцом на матке и имеющимися инфекционными факторами риска наибольшее значение для снижения вероятности послеродовых гнойно-воспалительных осложнений имеет успешное влагалищное родоразрешение ($\beta=-0,342$, $p=0,012$), применение однорядного викрилового шва для ушивания матки при абдомінальном родоразрешении ($\beta=-0,329$, $p=0,002$), проведение модуляции иммунного ответа в послеоперационный период ($\beta=-0,263$, $p=0,013$), а также сокращение дородового пребывания беременной в стационаре до 3 сут и менее ($\beta=0,2643$, $p=0,014$).

У женщин с рубцом на матке и имеющимися инфекционными факторами риска предпочтительным является вагинальное родоразрешение при отсутствии противопоказаний. Современные принципы оказания акушерской помощи беременным с послеоперационным рубцом на матке позволили снизить частоту послеродовых гнойно-воспалительных осложнений у женщин с повышенным риском их возникновения с 28,2% в контрольной группе до 9,3% в основной группе ($p=0,023$).

Ключевые слова: рубец на матке, послеродовые гнойно-воспалительные осложнения, факторы риска.

Choice of a method of delivery and other components of obstetric care in women with uterine scar and increased risk of infectious complications O.P. Zasadnyuk, G.V. Bevz

The objective of the study was to establish a method of delivery and other elements of obstetric care that the most significantly influence the rate of postpartum septic complications in women with uterine scar and explicit infection risk factors.

We examined 89 pregnant women with a mean age of 28.55 ± 4.42 years (20 to 41) with a postoperative uterine scar. The patients were distributed into 2 groups: an index group ($n=43$) consisting of women who delivered at reference clinics during 2012 in accordance with standard methods of delivery for women with an uterine scar; and a control group ($n=46$) consisting of women who delivered in 2012 with a departure from standard delivery and postpartum course compared to the index group of patients.

We found out that successful vaginal delivery ($\beta=-0.342$, $p=0.012$), an application of a single-row vicryl suture for closure of uterus in case of abdominal delivery ($\beta=-0.329$, $p=0.002$), immune response modulation in postoperative period ($\beta=-0.263$, $p=0.013$), and reduction of pre-natal stay of pregnant patients at hospital up to 3 days or less ($\beta=0.2643$, $p=0.014$) were of crucial importance for decreasing an incidence of postpartum purulent inflammatory complications in pregnant women with uterine scar and increased risk of infectious complications.

For women with uterine scar and increased risk of infectious complications, a method of vaginal delivery should be considered a preferable one in absence of contraindications. Modern methods of obstetric care to pregnant women with uterine scar reduce the incidence of postpartum purulent inflammatory complications in women with increased risk from 28.2% in the control group to 9.3% in the index group ($p=0.023$).

Key words: uterine scar, postpartum purulent inflammatory complications, risk factors.

Сведения об авторах

Засаднюк Ольга Филипповна – Винницкая областная клиническая больница № 1, Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: doc.olga76@rambler.ru

Бевз Геннадий Викторович – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: bevzgv@meta.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондарук В.П. Прогнозування методу розродження жінок з рубцем на матці після кесарева розтину / В.П. Бондарук // Здоровье женщины. – 2010. – № 9. – С. 66–71.
2. Место абдомінального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве: реальность и перспективы / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 4–8.
3. Хаца І.І. Вагінальні пологи у жінок з рубцем на матці: pro et contra (частина 1) / І.І. Хаца, А.Т. Чабан, О.І. Дорчинець // Здоровье женщины. – 2012. – № 6. – С. 30–34.
4. Чурилов А. Современные аспекты

кесарева сечения у беременных с инфекционным риском / А. Чурилов, Л. Бутина // 3 турботою про жінку. – 2011. – № 3. – С. 3–6.
5. Щербаков А.Ю. Особенности повторного родоразрешения у женщин после абдомінального кесарева сечения / А.Ю. Щербаков, Т.А. Гладкова, В.К. Щербаков // Міжнародний

медицинский журнал. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 65–67.
6. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding / L.F. van der Voet, A.M. Bij de Vaate, S. Veersema [et al.] // BJOG. – 2014. – Vol. 121, № 2. – P. 236–44.

Статья поступила в редакцию 18.09.2015

Ехографічна оцінка перебігу вагітності при дихоріальній діамніотичній двійні

О.В. Мельник

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

Результати проведених досліджень свідчать, що динамічні ехографічні спостереження при багатоплідній вагітності є достатньо інформативними в аспекті своєчасної діагностики затримки розвитку одного чи обох плодів. Особливості зростання плодів при дихоріальних двійнях ідентичні показникам розвитку плода при асиметричній формі затримки розвитку плода при одноплідній вагітності. Найбільш значущі відмінності з'являються в 38 тиж, коли різко знижується надбавка маси тіла і сповільнюється зростання голівки плода, що може бути спричинене декомпенсацією плацентарної функції при багатоплідді. З урахуванням викладеного вище можна передбачити, що пролонгація вагітності дихоріальними двійнями довші 38 тиж недоцільна. Удосконалений алгоритм ведення вагітності дозволяє своєчасно ставити питання про дострокове розродження жінок для покращання перинатальних наслідків вагітності.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, клінічні аспекти.

У більшості європейських країн протягом останніх років частота багатоплідних пологів коливається в межах 11–14 на 1000 [1, 2]. І хоча в абсолютних числах це значення не дуже велике, діти від багатоплідних пологів складають більшість серед тих, які потребують інтенсивної терапії в неонатальний період і що мають неврологічні відхилення різного ступеня вираженості в подальшому. Перинатальна смертність при багатоплідді більше ніж у 6 разів перевищує таку при одноплідній вагітності [3, 4, 5, 6]. Важкі неврологічні відхилення у віці 1 року мають від 10% до 25% близнят [7, 8]. На думку більшості дослідників, основною причиною перинатальних втрат при багатоплідді є глибока недоношеність і низькі масо-зростові показники при народженні, причому недоношеність серед причин посідає перше місце [9–12].

Не дивлячись на великий інтерес сучасних дослідників до багатоплідної вагітності, не можна вважати всі питання

даної проблеми повністю вивченими, особливо в аспекті ехографічної оцінки перебігу вагітності при дихоріальних діамніотичних двійнях.

Мета дослідження: вивчення ехографічних особливостей перебігу вагітності при дихоріальних діамніотичних двійнях.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота заснована на аналізі результатів вагітності у 207 вагітних з двійнями. Залежно від характеру хоріальності були виділені 2 основні групи: «Дихоріальна діамніотична двійня» (ДХДА-двійня) – 146 жінок, і «Монохоріальна діамніотична двійня» (МХДА-двійня) – 61 жінка. Хоріальність встановлювали при ультразвуковому дослідженні (УЗД) в 10–14 тиж на підставі визначення кількості плацент, а при візуалізації однієї плаценти вивчали місце відходження амніотичної перегородки. При виявленні ламбдоподібної форми плацентарної тканини в місці відходження амніотичної перегородки встановлювали дихоріальний тип плацентації, а при виявленні Т-подібної форми плацентарної тканини в місці відходження амніотичної перегородки встановлювали монохоріальний тип плацентації. Хоріальність підтверджували після пологів. При народженні дітей однієї статі оглядали послід з визначенням кількості плацент і кількості шарів в амніотичній перегородці за наявності однієї плаценти, визначення групи крові новонароджених.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що в групі 1 ДХДА-двійня жінок, які народжували вперше було 123 (84,2%), з них 99 (67,8%) жінок, які вперше завагітніли, жінок, у яких вагітність була повторною, – 47 (32,2%). Серед жінок, у яких вагітність була повторною, але вони були

Таблиця 1

Значення біпаріетального розміру голівки, обводу голівки і обводу живота плода при вагітності ДХДА-двійнею

Термін вагітності, тиж	Біпаріетальний розмір голівки			Обвід голівки			Обвід живота		
	Процентиль			Процентиль			Процентиль		
	10	50	90	10	50	90	10	50	90
16-17	32	35,5	40	123	130	135	94	109	117
18-19	37	44	49	145	154	161	108	132	139
20-21	46	49,5	55	169	180	195	133	156	168
22-23	52	57	61,5	194	204	224	158	175	193
24-25	55	60	65	209	225	231	161	193	208
26-27	64	70	76	235	250	285	192	218	238
28-29	69	75	79	255	263	284	224	241	253
30-31	72	79,5	83	267	285	302	231	252	276
32-33	78	83	89	279	301	326	246	273	297
35-35	80	86	96	295	314	333	265	289	320
36-37	82	89	98	315	325	345	279	309	332
38-39	87	91	100	324	334	348	284	324	341

Таблиця 2

Значення довжини стегна, великогомілкової і малоомілкової кісток плода при вагітності ДХДА-двійнею

Термін вагітності, тиж	Стегнова кістка			Великогомілкова кістка			Малоомілкова кістка		
	Процентиль			Процентиль			Процентиль		
	10	50	90	10	50	90	10	50	90
16-17	14	20,5	25	15	17,5	22	17	18	21
18-19	22	27	33	20	22,5	31	19	21,5	30
20-21	29	33,5	37	25	30	32	28	28,5	29
22-23	36	38	41,5	32	35	38	31	34	37
24-25	37	42	45	31,5	37	41,5	32	37	41
26-27	44	47	52	39	42	46	37	41	43
28-29	48,5	53	56	42	48	51	41,5	46	49
30-31	53	57,5	62	47	52	55	42	48	52
32-33	55	61	66	49	54	58	45	51	57
35-35	58	66	71	53	56	63	51	54	61
36-37	64	69	73	54	61	70	52	59	64
38-39	67	71	74	59	62	72	53	60	67

Таблиця 3

Значення довжини плеча, ліктьової та променевої кісток плода при вагітності ДХДА-двійнею

Термін вагітності, тиж	Плечова кістка			Ліктьова кістка			Променева кістка		
	Процентиль			Процентиль			Процентиль		
	10	50	90	10	50	90	10	50	90
16-17	23	20	27	15	17	21	16	18	20
18-19	22	24,5	31	19	22	29	18	20,5	27
20-21	28	32	34	22	27,5	30	23	25	28
22-23	34	35,5	39	27	31	35	28	32	37
24-25	35	40	42,5	29	35	39	30	35	42
26-27	41	44	47	32	36	40	34	40	44
28-29	45	47,5	52,5	36,5	43	49,5	34	41	47,5
30-31	48	52	56	41	47	51	37	43	50
32-33	51	55	58	45	50	54	40	46	52
35-35	53	57	60	47	51	58	46	50	56
36-37	56	60	65	50	56	61	47	52	59
38-39	59	62	65	54	60	63	48	53	59

першороділлями, в анамнезі медичний аборт був у 23 пацієнток (15,7%), позаматкова вагітність – у 10 (6,8%), мимовільний викидень і вагітність, що не розвивається, – у 15 (10,3%). З 23 (15,7%) жінок, які народжували повторно, 4 (2,7%) мали в анамнезі мертвонародження, передчасні пологи – 3 (2%) жінки.

Вік вагітних з ДХДА-двійнею варіював від 21 до 41 року і в середньому склав 29,2±0,3 року.

У подальшому на підставі результатів динамічного ехографічного спостереження в 1-й групі було виділено 100 вагітних, які були розподілені на дві підгрупи: 1.1 (n=50) – спостереження за загальноприйнятним алгоритмом і 1.2 (n=50) – за запропонованим нами алгоритмом.

Для цього нами були вдосконалені нормативи основних фетометричних показників в терміні від 16 до 38 тиж вагітності, виявлені критичні терміни таких акушерських ускладнень, як порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку, затримка розвитку плода (ЗРП).

Отримані результати наведені в таблиці середніх значень і виконано порівняння змін досліджуваних показників з урахуванням їхньої статистичної достовірності.

Значення основних фетометричних показників в термінах вагітності від 16 до 38 тиж при вагітності дихоріальними двійнятами наведені в табл. 1–4.

З метою виявлення особливостей зростання плодів при дихоріальних двійнятах нами виконано порівняння отриманих фетометричних показників з фетометричними нормативами одноплідної вагітності. Використані спеціальні номограми [2, 11].

З представлених даних видно, що після 22 тиж вагітності в першу чергу починають знижуватися темпи зростання об'єму живота. Значення 50-го процентилля об'єму живота плода в 22–23 тиж вагітності дихоріальними двійнятами достовірно (p<0,05) відрізняються від даного показника одноплідної вагітності. Найзначніше темпи зростання об'єму живота при дихоріальній вагітності знижуються після 32 тиж гестації, проте, при фізіологічно перебігаючій дихоріальній вагітності даний показник не виходить за межі 10-го процентилля номограми одноплідної вагітності.

Відмінності в розмірах голівки плода при порівнянні показників 50-го процентилля дихоріальної і одноплідної вагітності, зокрема довжини об'єму голівки, починають виявлятися з 34 тиж. У 38 тиж гестації ці відмінності стають достовірними (p<0,05). Проте, біпаріетальний розмір голівки плода знаходиться в межах індивідуальних коливань, властивих одноплідній вагітності.

Довжина трубчастих кісток плода: стегнової, велико-

Значення пропонованої маси плодів в терміні вагітності 16–38 тиж при ДХДА двійні

Термін вагітності, тиж	Пропонована маса плода		
	Процентиль	Процентиль	Процентиль
	10	50	90
16-17	158	169	200
18-19	202	210	249
20-21	298	360	488
22-23	450	520	730
24-25	537	725	900
26-27	794	980	1114
28-29	1100	1200	1404
30-31	1250	1420	1928
32-33	1450	1790	2330
35-35	850	2215	2614
36-37	2270	2700	3210
38-39	2500	2935	3580

гомількової, малогомількової, плечової, ліктьової і променевої – так само знаходяться в межах індивідуальних коливань і практично не відрізняються від нормативів одноплідної вагітності.

Таким чином, особливості зростання плодів при дихоріальній вагітності починають виявлятися з 22 тиж у вигляді уповільнення темпів зростання розмірів живота плода. Найбільшою мірою відставання вище наведеного параметру виявляється в 32 тиж гестації і супроводжується достовірним ($p < 0,05$) зниженням темпів збільшення маси тіла плода з 34 тиж. У цілому особливості зростання плодів при дихоріальних двійнях ідентичні показникам розвитку плода при асиметричній формі ЗРП при одноплідній вагітності. Найбільш значущі відмінності з'являються в 38 тиж, коли різко знижується надбавка маси тіла і сповільнюється збільшення голівки плода, що може бути спричинене декомпенсацією плацентарної функції при багатоплідді. З урахуванням викладеного вище можна передбачити, що пролонгація вагітності дихоріальними двійнями довше 38 тиж недоцільна.

Найчастішим ускладненням багатоплідної вагітності з боку плодів є ЗРП у поєднанні з порушенням матково-плацентарно-плодового кровотоку або зі збереженим кровотоком. Серед вагітних, що ввійшли у дослідження з дихоріальними діамніотичними двійнями частота розвитку ЗРП склала 14,4% порушень МППК 8,9%, відповідно 21 і 13 випадків. Причому серед варіантів порушень МППК переважали порушення плодово-плацентарного кровотоку різного ступеня тяжкості. Необхідно також відзначити, що не у всіх випадках розвитку порушень МППК ІА і ІБ ступеня виявлялася ЗРП. У всіх випадках діагноз ЗРП був підтверджений неонатологом після пологів.

У підгрупі 1.1 ($n=50$ – спостереження за пропонованим алгоритмом) розвиток ЗРП відзначений в 12,0% випадків, з них ЗРП одного плода в 6,0% і ЗРП обох плодів у 6,0% жінок. З них 1 (2,0%) випадок виявлено в 22 тиж, 1 (2,0%) в 24 тиж, 1 (2,0%) в 30 тиж, 2 (4,0%) в 32 тиж, 1 (2,0%) в 34 тиж і 1 (2,0%) в 36 тиж. ЗРП поєднувалася в 1 (2,0%) випадку з порушенням МППК ІА ступеня, в 1 (2,0%) випадку ІБ ступеня і в 1 (2,0%) випадку ІІІ ступеня. У 1 (2,0%) випадку порушення МППК ІБ ступеня не супроводжувалося ЗРП. При цьому ЗРП при ДХДА найчастіше розвивається в термінах від 30 до 34 тиж вагітності, що співставно з результатами, викладеними вище. Значне уповільнення темпів зростання плодів при нормально перебігаючій вагітності ДХДА відбувається після 32 тиж. Мабуть, наявність додаткових неспри-

ятливих чинників призводить до декомпенсації плацентарної функції в зазначеному терміні вагітності. Такими чинниками можуть бути будь-які ендогенні і екзогенні дії, як на етапі формування, так і на етапі зрілого стану плаценти.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що динамічні ехографічні спостереження при багатоплідній вагітності є достатньо інформативними в аспекті своєчасної діагностики затримки розвитку одного або обох плодів. Особливості зростання плодів при дихоріальних двійнях ідентичні показникам розвитку плода при асиметричній формі затримки розвитку плода при одноплідній вагітності. Найбільш значущі відмінності з'являються в 38 тиж, коли різко знижується надбавка маси тіла і сповільнюється збільшення голівки плода, що може бути спричинене декомпенсацією плацентарної функції при багатоплідді. З урахуванням викладеного вище можна передбачити, що пролонгація вагітності дихоріальними двійнями довше 38 тиж недоцільна. Удосконалений алгоритм ведення вагітності дозволяє своєчасно ставити питання про дострокове розродження жінок для покращання перинатальних наслідків вагітності.

Эхографическая оценка течения беременности при дихориальной диамниотической двойне О.В. Мельник

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что динамические эхографические наблюдения при многоплодной беременности являются достаточно информативными в аспекте своевременной диагностики задержки развития одного или обоих плодов. Особенности роста плодов при дихориальной двойне идентичны показателям развития плода при асимметричной форме задержки развития при одноплодной беременности. Наиболее значимые отличия появляются в 38 нед, когда резко снижается прибавка массы тела и замедляется увеличение головки плода, что может быть вызвано декомпенсацией плацентарной функции при многоплодии. С учетом изложенного выше можно предположить, что пролонгация беременности при дихориальной двойне после 38 нед нецелесообразна. Усовершенствованный алгоритм ведения беременности позволяет своевременно ставить вопрос о досрочном родоразрешении женщин для улучшения перинатальных исходов беременности.

Ключевые слова: многоплодная беременность, эхография, задержка развития плода.

Ehografical estimation of a current of pregnancy at dihorial diamniotical twins

O.V. Melnik

Results of the spent researches testify that dynamic ehografical supervision at multipara pregnancy are informative enough in aspect of timely diagnostics of an arrest of development of one or both fetus. Features of growth of fetus at dihorial twins are identical to indicators of development of fetus at the dissymmetric form of an arrest of development at one para pregnancy. Most differences appear in 38 weeks, a

cord the increase of weight of body sharply decreases and growth of a head of fetus that can be caused decompensation placental function at multipara is slowed down. With the account above stated it is possible to assume that pregnancy prolongation dihorial twins after 38 weeks is inexpedient. The advanced algorithm of conducting pregnancy allows to bring in due time an attention to the question about preschedule delivery women for improvement perinatal pregnancy outcomes.

Key words: multipara pregnancy, ehografia, a fetus arrest of development.

Сведения об авторе

Мельник Оксана Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (067) 401-40-28

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bryan E.M. Support for families with multiple births / E.M. Bryan // *Course manual, Diploma in Fetal Medicine.* – 2010. – № 2. – P. 39–48.
2. Keith L. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation and perinatal outcome / L. Keith, E. Papiernick, D.M. Keith // *Parthenon.* – 2011. – № 1. – P. 721–730.
3. MacGillivray I. Epidemiology of twin pregnancy / I. MacGillivray // *Semin Perinatol.* – 2009. – № 10. – P. 4–8.
4. Фукс М.А. Многоплодная беременность / М.А. Фукс, Л.Б. Маркин. – К.: Здоров'я, 2008. – 243 с.
5. Hack K.E. The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort / K.E. Hack, J.B. Derks, V.L. de Visser // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2013. – № 9. – P. 450–455.
6. Gul A. Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major fetal anomalies / A. Gul, A. Gebeci, H. Asian // *Fetal Diagn. Ther.* – 2012. – № 20. – P. 244–248.
7. Asztalos E. Evaluating 2 year outcome in twins < or = 30 weeks gestation at birth: a regional perinatal unit's experience / E. Asztalos, J.F. Barrett, M. Lacy // *Twin Res.* – 2011. – № 4. – P. 431–438.
8. Adegbite A.L. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight / A.L. Adegbite, S. Castille, S. Ward // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – № 1. – P. 47–55.
9. Fitzsimmons B.P. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception / B.P. Fitzsimmons, M.W. Bebbington, M.R. Fluker // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – № 9. – P. 1162–1167.
10. Hack K.E. The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort / K.E. Hack, J.B. Derks, V.L. de Visser // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2012. – № 9. – P. 450–455.
11. Ferreira I. Chorionicity and adverse perinatal outcome / I. Ferreira, C. Laureano, M. Branco // *Acta Med. Port* 2005. – № 3. – P. 183–188.
12. Cordero L. Mean arterial pressure in very low birth weight (801 to 1500 g) concordant and discordant twins during the first day of life / L. Cordero, P. J. Giannone, J.T. Rich // *J. Perinatol.* – 2013. – № 7. – P. 545–551.

Статья поступила в редакцию 31.08.2015

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

ЖЕНЩИНЫ, ПРЕКРАТИВШИЕ КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ ИЗ-ЗА БОЛИ, ЧАЩЕ ВПАДАЮТ В ДЕПРЕССИЮ

Об этом сообщили специалисты Университета Суонси (Уэльс).

Педиатры рекомендуют молодым матерям кормить грудью новорожденных хотя бы до полугода. Грудное вскармливание уменьшает риск ушных и дыхательных инфекций, синдрома внезапной смерти младенцев, а также снижает вероятность развития ожирения, аллергии и некоторых видов рака.

Но не только ребенок получает пользу от кормления грудью - для матери это не менее полезно. Кормящие женщины менее подвержены депрессии и ломкости костей, сообщают специалисты. По мнению доктора Эми Браун, некоторые матери прекращают кормление с целью сохранить привычный образ жизни. Однако, если отказ от кормления - следствие боли или тяжелых родов, женщины подсознательно

чувствуют недовольство. Такие эмоции культивируют в молодых мамах чувство вины, депрессию.

Специалисты советуют женщинам не отказываться от грудного вскармливания при возникновении различных болевых ощущений или проблем с выработкой молока, а обращаться к специалистам: акушеркам, врачам, представителям волонтерских организаций.

<http://www.medicinform.net>

Диференційований підхід до профілактики невиношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом

С.Г. Русалкина

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

Результати проведених досліджень свідчать, що використання вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів, насамперед, позитивно впливає на основні біохімічні зміни в I триместрі вагітності, що виявляється суттєвим зниженням частоти невиношування. У подальшому застосування даної методики дозволяє попередити декомпенсовані зміни з боку системного імунітету, мікробного обсіменіння статевих шляхів і з боку функціонального стану системи мати-плацента-плід. Отримані результати дозволяють науково пояснити клінічну ефективність удосконаленої методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: метаболічний синдром, невиношування вагітності, профілактика.

В умовах сьогодення у всьому світі невиношування вагітності є однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я. За даними різних авторів [1, 3], частота передчасного переривання вагітності в різні терміни вагітності коливається в межах 10–20%, а рівень передчасних пологів становить 5–10%.

Безумовно, вихідна соматична патологія, особливо ендокринного генезу, є однією з основних причин розвитку репродуктивних втрат в різні терміни вагітності [4, 5]. Успіхи сучасної ендокринології створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи та забезпечили можливість більш глибокого розуміння механізмів невиношування вагітності на фоні різних варіантів дисметаболічних порушень [2].

За даними сучасної літератури, метаболічний синдром (МС) посідає особливе місце в структурі екстрагенітальної патології. Дана патологія характеризується поєднанням гіперінсулінемії, первинної артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння і полікістозними яєчниками, які часто взаємозалежні та доповнюють один одного [5]. Разом із тим, вагітні з МС мають підвищений ризик розвитку різних акушерських і перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Усе наведене вище є чітким обґрунтуванням актуальності обраного наукового напрямку.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування і перинатальної патології у жінок з МС на основі вивчення в них клініко-функціональних, біохімічних, імунологічних, ендокринологічних і мікробіологічних особливостей, а також розроблення диференційованого підходу до проведення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети і завдань даного наукового до-слідження була розроблена програма дослідження, що включає такі моменти:

- добір контингенту обстежуваних жінок: наявність МС в анамнезі;
- клінічний перебіг передгравідарного періоду з урахуванням варіанта використовуваної терапії;
- клінічний аналіз перебігу вагітності і пологів;
- оцінювання стану метаболізму;
- вивчення основних ендокринологічних параметрів;

- вивчення основних імунологічних і біохімічних параметрів;

- вивчення стану мікробіоценозу статевих шляхів;
- комп'ютерне оброблення отриманих даних.

Клініко-функціональне і лабораторне дослідження було проведене в 60 жінок із МС, розподілених на дві групи:

- 1-а група – 30 жінок із МС, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи;

- 2-а група – 30 жінок із МС, яким виконували профілактику невиношування за розробленою нами методикою.

Усі пацієнтки з МС спостерігалися разом із лікарем-ендокринологом.

Контрольну групу складала 30 першороділець без акушерської та соматичної патології.

Для діагностики МС використовували рекомендації та критерії Міжнародної федерації цукрового діабету (2005); Національного інституту здоров'я США (Adult Treatment Panel (АТР ІІІ), 2011) та Американської Асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ, 2013).

Для встановлення діагнозу «МС» досить наявності будь-яких трьох з наведених нижче ознак (АТР ІІІ): об'єм талії ≥ 102 см (для чоловіків) і ≥ 88 см (для жінок); рівень тригліцеридів (ТГ) ≥ 150 мг/дл або $> 1,69$ ммоль/л; зниження холестерину – ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 40 мг/дл або $< 1,04$ ммоль/л (для чоловіків), < 50 мг/дл або $< 1,29$ ммоль/л (для жінок); рівень артеріального тиску 130/85 мм рт.ст.; рівень глюкози плазми натщесерце ≥ 110 мг/дл або $> 6,1$ ммоль/л.

Згідно з рекомендаціями ААСЕ для діагностики МС необхідні такі критерії:

Більше одного з нижче наведених критеріїв:

- ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), синдром полікістозних яєчників, неалкогольна жирова хвороба печінки, акантокератодермія;
- родинний анамнез – цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), АГ або ІХС;
- гестаційний діабет в анамнезі або порушення толерантності до глюкози.
- малорухливий спосіб життя.
- індекс маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м² і/або ОТ > 40 дюймів (> 100 см) у чоловіків і > 35 дюймів (87,5 см) у жінок;
- вік > 40 років

Понад 2 з нижче наведених критеріїв:

- ТГ > 150 мг/дл ($> 1,7$ ммоль/л);
- ЛПВЩ < 40 мг/дл ($< 1,0$ ммоль/л) у чоловіків, < 50 мг/дл ($< 1,2$ ммоль/л) у жінок;
- артеріальний тиск (АТ) $> 130/85$ мм рт.ст.;
- глюкоза натщесерце – 110–125 мг/дл або через 2 год після навантаження 140–200 моль/л.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи полягали у використанні дієтотерапії, метаболічної терапії, корекції мікроциркуляції, комплексів вітамінів і мікроелементів [6].

Запропонована нами методика заснована на додатковому використанні системної і місцевої терапії.

Методика носила диференційований характер, який полягав в тому, що для пацієнток з ІМТ 30–34,9 використовували:

- комплекс вітамінів «Омегами заботливая мама комплекс» в постійному режимі;
- вагінальні форми прогестерону (100 мг);
- препарат лецитину – курсами по 14 днів;
- оральні капсули з лактобацилами – курсами по 15 днів;
- комплексний препарат для вагінального застосування, що включає тернідазол, неоміцин, ністатин і преднізолон – курсами по 10 днів.

Для пацієнток з ІМТ 35 і більше використовували додатково вагінальний прогестерон в дозуванні 200 мг, дозування лецитину збільшується в 2 рази і додатково використовується препарат активних молекул біополімерних речовин: геміцелюлози, пектину, целюлози і лініну – в загальноприйнятому дозуванні.

До комплексу методів дослідження були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що жінки з МС складають групу високого ризику щодо невиношування вагітності і перинатальної патології з наступних причин: обтяжена спадковість (90,0%); фонова генітальна (73,3%) і екстрагенітальна патологія (53,3%), а також ускладнений репродуктивний і акушерський анамнез (50,0%).

Мимовільне переривання вагітності у жінок з МС частіше відбувається в 7–8 тиж гестації (57,1%) в порівнянні з 9–10 тиж (28,6%) і 11–12 тиж (14,3%). Основними причинами є анембріонія (28,6%), передчасне відшарування хоріона (28,6%); вагітність, що не розвивається на фоні інтраамніального інфікування (28,6%), і істміко-цервікальна недостатність (14,3%). Сумарна частота невиношування в І триместрі складає 23,3%.

Клінічний перебіг вагітності у жінок з МС характеризується високою частотою анемії вагітних (71,4%); плацентарної дисфункції (66,7%); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (66,7%), преєклампсії (47,6%) і передчасних пологів (20,0%).

Диференційований підхід к профілактике невынашивания беременности у женщин с метаболическим синдромом С.Г. Русалкина

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование усовершенствованного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий позитивно влияет на основные биохимические изменения в I триместре беременности, что проявляется существенным снижением частоты невынашивания. В дальнейшем использование данной методики позволяет предупредить декомпенсированные изменения со стороны системного иммунитета, микробного обсеменения половых путей и со стороны функционального состояния системы мать-плацента-плод. Полученные результаты позволяют научно объяснить клиническую эффективность усовершенствованной методики, что дает нам право рекомендовать ее для широкого применения в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: метаболический синдром, невынашивание беременности, профилактика.

Сведения об авторе

Русалкина Светлана Георгиевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (067) 401-15-12

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцівський Б.М. Стан імунного та гормонального статусу фетоплацентарного комплексу при недоношуванні вагітності / Б.М. Венцівський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 3. – С. 40–43.
2. Дороднева Е.Ф. Метаболический синдром / Е.Ф. Дороднева, Т.А. Пугачева, И.В. Медведева // Тер. архив. – 2012. – Т. 74, № 10. – С. 7–12.
3. Жук С.І. Ефективність профілактичної інтервенції у жінок з інсулінорезистентністю на ранніх термінах вагітності: результати клінічного дослідження / С.І. Жук, В.І. Ошовський // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 1 (33). – С. 82–87.

Основною причиною високого рівня ускладнень вагітності у жінок з МС є порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу: високий рівень ехогра-фічних змін плаценти (70,0%); затримка розвитку плода (50,0%); зміни об'єму навколоплідних вод (35,0%); посилення кровотоку в артерії пупкового канатика і маткових артеріях на фоні зменшення кровотоку в середньомозковій артерії плода; зниження вмісту естріолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну і плацентарного лактогену, а також морфологічні зміни в плаценті (патологічна незрілість і порушення кровообігу).

У жінок з МС при розродженні спостерігається високий рівень передчасного розриву плодових оболонок (50,0%); аномалій пологової діяльності (40,0%) і дистресу плода (35,0%), що призводить до значної частоти абдомінального розродження (35,0%).

Для перинатальних наслідків розродження жінок з МС характерні висока частота інтра- і постнатальної загибелі плода (10,0%); асфіксії новонароджених середнього і важкого ступеня (15,0%); постгіпоксичної енцефалопатії (16,7%); респіраторного дистресу плода (16,7%) і реалізації внутрішньоутробного інфікування (11,5%).

Використання диференційованого підходу до проведення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту невиношування (з 23,3% до 13,3%); плацентарної дисфункції (з 66,7% до 42,3%); аномалій пологової діяльності (з 40,0% до 20,0%); дистресу плода (з 35,0% до 20,0%); кесаревих розтинів (з 35,0% до 20,0%); постгіпоксичної енцефалопатії (з 16,7% до 8,0%) та попередити перинатальні втрати.

ВИСНОВКИ

Таким чином, використання вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів, насамперед, позитивно впливає на основні біохімічні зміни в І триместрі вагітності, що виявляється суттєвим зниженням частоти невиношування. У подальшому застосування даної методики дозволяє попередити декомпенсовані зміни з боку системного імунітету, мікробного обсеменіння статевих шляхів і з боку функціонального стану системи мати–плацента–плід. Отримані результати дозволяють науково пояснити клінічну ефективність удосконаленої методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

The differentiated approach to preventive maintenance incompetent pregnancy at women with metabolic syndrome S.G. Rusalkina

Results of the spent researches testify that use of advanced algorithm treatment-and-prophylactic methods positively influences the basic biochemical changes in I trimester of pregnancy that is shown by essential decrease in frequency incompetent pregnancy. Further use given techniques allows to warn decompensation changes from system immunity, microbic sexual ways and from outside functional conditions systems mother-placenta-fetus. The received results allow to explain scientifically clinical efficiency of an advanced technique, that grants to us is right to recommend it for wide application in practical public health services.

Key words: a metabolic syndrome, incompetent pregnancy, preventive maintenance.

Статья поступила в редакцию 15.09.2015

Тактика ведення жінок з ектопічною вагітністю на фоні хронічної урогенітальної інфекції

О.Я. Шевага

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

Результати проведених досліджень свідчать, що відновне лікування, розпочате інтраопераційно і спрямоване на елімінацію збудника і корекцію мікроценозу піхви в комплексі є запорукою відновлення репродуктивної функції жінок після трубною вагітності. Отримані результати необхідно використовувати в практичній охороні здоров'я у пацієнток з ектопічною вагітністю на тлі урогенітальної інфекції, особливо в тих випадках, коли ще не реалізована репродуктивна функція.

Ключові слова: ектопічна вагітність, хронічна урогенітальна інфекція.

Ектопічна вагітність (ЕВ) є важкою патологією, яка, не дивлячись на всі досягнення сучасної гінекології, представляє загрозу здоров'ю і життю жінки. Так, у структурі причин материнської смертності в Україні ЕВ складає від 5% до 7%, що у декілька разів перевищує аналогічний показник в країнах Європи [2]. Трубна локалізація ЕВ зустрічається в 93–97% випадків, а порушення репродуктивної функції після перенесеної операції коливається в межах 50–60% [4].

Згідно з даними сучасної літератури [6], за останнє десятиліття значно збільшилася частота повторної ЕВ з подальшим розвитком вторинного безпліддя. Традиційними чинниками ризику ЕВ є часті артифіційні аборти, урогенітальна інфекція, патологічне становлення менструальної функції, статевий інфантилізм тощо [7]. У той самий час, останніми роками відбулося широке впровадження різних реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах, а також підвищення ефективності діагностики ЕВ на основі використання інформативних ендокринологічних тестів.

Не дивлячись на всі значні досягнення вітчизняної і зарубіжної науки в плані діагностики і лікування ЕВ не можна вважати всі питання повністю вирішеними. На нашу думку, в першу чергу, це стосується пацієнток з ЕВ на фоні хронічної урогенітальної інфекції (ХУГІ).

Усе викладене вище з'явилося для нас підставою до проведення наукових досліджень в даному напрямі.

Мета дослідження: зниження частоти порушень репродуктивної функції у жінок з ЕВ на тлі ХУГІ на основі вивчення клініко-функціональних, мікробіологічних та морфологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Згідно з поставленою метою і завданням було проведено комплексне клініко-лабораторне і інструментальне обстеження 170 жінкам з трубною вагітністю (ТВ).

За характером переривання ТВ хворих було розподілено на дві групи (125 хворих – з перериванням вагітності за типом трубного аборт (ТА) і 45 хворих – з розривом маткової труби (РМТ)). Групу порівняння склали 20 здорових жінок, що поступили в лікувальний заклад для проведення добровільної хірургічної стерилізації (ДХС).

Джерелом інформації послужили дані історії хвороб, протоколи оперативних втручань, результати мікробіологічних

досліджень і розширеного морфологічного аналізу операційного матеріалу. Джерела інформації, які були використані:

- 1) дані історії хвороб;
- 2) протоколи оперативних втручань;
- 3) результати мікробіологічних досліджень і розширеного морфологічного аналізу операційного матеріалу).

Усім хворим проводили комплекс обстежень, який включав клінічне і біохімічне дослідження крові, загальний аналіз сечі, огляд грудних залоз, бімануальне дослідження. За наявності скарг чи анамнестичних даних проводили розширену кольпоскопію на кольпоскопі фірми «SCANNER Colposcope МК 200» з подальшим цитологічним дослідженням шийки матки. Ехографію органів малого таза і черевної порожнини здійснювали під час поступлення пацієнток в стаціонар за допомогою апарату TOSHIBA Aplio 300.

Матеріал для дослідження специфічної інфекції – це мазки з каналу шийки матки, поверхні ендосальпінксу, поверхні яєчника, що резекувався. Відбір матеріалу для дослідження здійснювали за допомогою спеціальної цитощітки (servix branch) шляхом повного оберту щітки довкола осі («легкий зскрібок») до призначення антибактеріальної терапії, безпосередньо перед операцією, в ході операції і після проведеного комплексного лікування як контроль одужання.

Для діагностики специфічної інфекції (хламідійної, уреоплазменної, герпетичної) використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Як додатковий метод при діагностиці хламідійної інфекції застосовували пряму імунофлюоресценцію (ПІФ). Інфікованість уреоплазменною інфекцією визначалася також культивуванням на рідких спеціальних середовищах (середовище мікоплазма – ДУО). Для вирощування дріжджоподібних грибів роду *Candida* використано середовище Сабуро з додаванням хлорамфеніколу (400 мг/л). Як контроль вилікованості після проведеної специфічної антибактеріальної терапії герпетичної і хламідійної інфекції використовували методи ПЛР-дослідження осаду сечі і цілісної крові (для герпетичної інфекції), імуноферментного аналізу (ІФА) сироватки крові за загальноприйнятими методиками [1, 3].

Наявність неспецифічної бактеріальної флори в каналі шийки матки, маткових трубах і тканині яєчника визначали культуральним методом на середовищах, що дозволяють контролювати ріст анаеробів і аеробів. Тканини яєчника і маткової труби досліджували після гомогенізації біоптату [3].

Морфологічний аналіз операційного матеріалу з використанням методу світлової мікроскопії.

Морфологічні дослідження маткових труб, яєчників, зскрібків каналу шийки матки і ендометрія проводили за загальноприйнятими методиками [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основним варіантом переривання ектопічної вагітності на фоні ХУГІ є ТА (73,5%) у порівнянні з РМТ (26,5%).

Фоновими гінекологічними захворюваннями у жінок з ЕВ на фоні ХУГІ є запальні захворювання матки та придатків (51,7%); порушення менструальної функції (45,9%) та хронічний цервіцит (44,7%).

Розвиток ЕВ на фоні ХУГІ в 48,8% випадках відбувається після перенесених операцій на органах черевної порожнини (16,6%) та малого таза (32,4%). Повторна ектопічна вагітність виникає у 15,3% і третя – у 1,8% випадків.

При ЕВ на фоні ХУГІ встановлено такі клініко-мікробіологічні корелятивні особливості:

– при РМТ комбінація *Cl. trachomatis* і *Ur. urealyticum* у каналі шийки матки достовірно корелює з перитубарним спайковим процесом, непрохідністю маткових труб і вторинним безпліддям ($r=0,59$; $r=0,32$; $p<0,05$);

– при ТА хламідійно-герпетична інфекція каналу шийки матки корелює з вторинним безпліддям ($r=0,52$; $p<0,05$); герпетична інфекція – з цервіцитом та вагінітом ($r=0,46$; $r=0,85$; $p<0,05$); уреоплазменная інфекція – з хронічним ендометритом ($r=0,93$; $p<0,01$).

Результати проведених морфологічних досліджень свідчать, що переривання ЕВ на фоні ХУГІ відбувається:

– за типом РМТ за рахунок децидуального перетворення ендосальпінкса; патології ворсин ендосальпінкса та фіброзу м'язового шару маткової труби;

– за типом ТА за рахунок поверхневої нідації плодового яйця, виражених порушень функціональної активності маткових труб та непрохідністю їхніх проксимальних ділянок.

Оперативне лікування ЕВ на фоні ХУГІ в 90,0% випадків відбувається лапароскопічним доступом, при цьому при РМТ – в 88,8% та при ТА – 93,3% випадків. Сумарна частота тубектомії у цих хворих складає 71,8%; при РМТ – 64,0%; при ТА – 93,3%.

Тактика ведения женщин с эктопической беременностью на фоне хронической урогенитальной инфекции

А.Я. Шевага

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что восстановительное лечение, начатое интраоперационно и направленное на элиминацию возбудителя и коррекцию микроценоза влагалища в комплексе является основой для восстановления репродуктивной функции женщин после трубной беременности. Полученные результаты необходимо использовать в практическом здравоохранении у пациенток с эктопической беременностью на фоне урогенитальной инфекции, особенно в тех случаях, когда еще не реализована репродуктивная функция.

Ключевые слова: эктопическая беременность, хроническая урогенитальная инфекция.

Для практичної охорони здоров'я ми можемо рекомендувати такі моменти:

– наявність ХУГІ є основною причиною розвитку ЕВ з перериванням частіше за типом ТА у порівнянні з РМТ;

– у жінок з ЕВ на фоні ХУГІ до комплексу діагностичних заходів, крім клініко-лабораторних та ехографічних методів досліджень, треба включати мікробіологічне обстеження каналу шийки матки та маткових труб.

Удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок з ЕВ на фоні ХУГІ повинен включати такі етапи:

– специфічна антибактеріальна терапія (азитроміцин);

– специфічна протигрибкова терапія препаратами флуконазолу;

– використання пробіотиків – біфідо- та лактовісних препаратів;

– контрацепція комбінованими контрацептивами з прогестагенами III покоління;

– відстрочена лапароскопія через 3–4 міс після операції;

– за показаннями використання допоміжних репродуктивних технологій.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що відновне лікування, розпочате інтраопераційно і спрямоване на елімінацію збудника і корекцію мікроценозу піхви в комплексі з преформованими методами є запорукою відновлення репродуктивної функції жінок після трубної вагітності. Отримані результати необхідно використовувати в практичній охороні здоров'я у пацієток з ектопічною вагітністю на тлі хронічної урогенітальної інфекції, особливо в тих випадках, коли ще не реалізована репродуктивна функція.

Tactics of conducting women with ectopical pregnancy against chronic urogenital infections

A.J. Shevaga

Results of the spent researches testify that the regenerative treatment begun intraoperative and directed on elimination the activator and correction microcenoze vaginas in a complex is a basis for restoration of reproductive function of women after trumpet pregnancy. The received results are necessary for using in practical public health services at patients with ectopical pregnancy against urogenital infections, especially when reproductive function is not realised yet.

Key words: ectopical pregnancy, chronic urogenital infection.

Сведения об авторе

Шевага Александр Ярославович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (096) 266-42-45

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дмитриев Г.А. Качество лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем / Г.А. Дмитриев // Гинекология. – 2013. – Т. 8, № 5. – С. 17–21.
2. Жук С.І. Відновлення репродуктивної функції в жінок після консервативного лікування ектопічної вагітності / С.І. Жук, О.І. Яцина // Здоровье женщины. – 2013. – № 1 (37). – С. 22–23.
3. Козлова В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. – М.: Филлин, 2014. – 536 с.
4. Маркін Л.Б. Ектопічна вагітність / Л.Б. Маркін, О.О. Матвієнко, С.Л. Маркін. – Львів: Євросвіт, 2013. – 108 с.
5. Милованов А.Н. Морфологические методы исследования маточных труб // Российский вестник акушера гинеколога. – 2013. – № 1. – С. 13–16.
6. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье женщины после хирургического лечения гинекологических заболеваний / В.Е. Радзинский, А.О. Душин, И.Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 51–54.
7. Суслікова Л.В. Поширеність, патогенез та діагностика ектопічної вагітності / Л.В. Суслікова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 2. – С. 108–114.

Статья поступила в редакцию 18.05.2015

Effect of Psychological Correction on Abnormal Fetal Position

L. Nazarenko, N. Krugovaya

Kharkiv Postgraduate Education Medical Academy
Clinical Maternity Hospital №6, Kharkiv

Breech presentation and malposition most often justify the indications for cesarean section. Global recognition of the need to reduce the number of operations performed for the first time requires finding safely ways to the transfer of the breech presentation and other anomalous position of the fetus in cephalic presentation.

The Results. In the study of dependence of the position of the fetus in the womb of the mother's psycho-emotional state in 168 women with abnormal fetal position (with a term of 31 weeks and later.) We have established the presence of individual traumatic situations in each observation and negative variations of motivation for the birth of a child – every second. Formed two clinical groups to 84 people. In group I, in order to resolve stressful situations, mining ability to resist adverse external influences, correction affective-volitional – held sessions with a psychologist. In group II pregnant women performed corrective gymnastics. As a result, in the I group normalized fetal position 47,6%, including 9,5% in women ≥ 37 weeks of gestation, and 25% – at 34–37 weeks, In 13,1% – 31–34 weeks. In group II, the location of the abnormal fetus survived to term at 69%.

The Conclusion. We believe, the psychocorrection's result is that the removal of mental and emotional stress. Often this occurs after the turn of the fetus as a psychological problem, not always conscious earlier, ceases to be a source of stress is displayed on a conscious level.

Key words: breech presentation, correction, psychological trauma.

Further advancement in understanding prenatal psychological state of a baby calls for reconsidering a number of clinical obstetric problems from the point of view of psychological and emotional ties between the mother and fetus. One of the most interesting questions is what causes the fetus to take abnormal positions leading to complications during the delivery process. Such positions include breech, oblique and lateral presentations, and extensor insertion of the fetal head. These conditions often require C-section delivery due to the high risk of baby injuries at vaginal delivery. Concurrently, the requirement to reduce the number of section cesarean in primagravida women calls for new methods allowing natural delivery. So, it is important to find a way of safely correction abnormal positions to cephalic presentation.

Our clinical experience shows that quite often a full-term prenatal baby in an abnormal position can take cephalic presentation just a few days and even hours before delivery, which allowed a natural delivery. Also, the empirical evidence shows that in such cases women attribute the fetal position correction to the restoration of emotional balance, establishing a positive «dialogue» with the baby, which constitutes internal reevaluation.

The subject of our study concerns applying psychodiagnostic and psychocorrective methodologies during pregnancy monitoring in patients with abnormal fetal positions to determine if such methodologies can lead to a safe turn of the fetus to cephalic presentation.

METHODS

The study was designed to review the pregnancy experiences of 168 women, who were divided into two clinically homogenous

groups. The group I included 84 women with abnormal fetal positions (breech, oblique and lateral presentation), who underwent a comprehensive psychological and emotional evaluation and agreed to undergo psychological correction for fetal position adjustment. The group II included 84 women who did corrective physical exercises recommended by I.I. Grischenko and A.E. Shuleshova [1] at home on their own.

The first stage of the study was diagnostic by nature and consisted of the comprehensive psychological testing of pregnant women along with studying the specifics of the current pregnancy, including the discovery of pregnancy motivations. A special emphasis was made on identifying any possible traumatic situation significant for the pregnant women and exploring any self-defense mechanisms.

Psychological diagnosis tools selectively included the following methodologies:

Dobryakov Types of Attitude Toward Pregnancy test [2]. This method evaluates specific attitudes in a pregnant woman and defines those requiring correction. There are five types of gestational dominant psychological component: optimal, euphoric, hypogestognostic, anxious and depressed.

Projective techniques (see pictures My Pregnancy; My Baby) [3];

Q-sort Method of attitude towards oneself [4];

Dembo-Rubinstein Method of Self-esteem Measurement engaging additional scales for family relations assessment [5];

Measures of anxiety based on Taylor Manifest Anxiety Scale (adapted by Nemchinov) [4];

Spielberg State and Trait Anxiety Scale (adapted by Ju.L. Khanin) [4];

Express-diagnostics of Psychoemotional Tension and its Sources. (Kopina O.S., Suslova E.F., Zaikin E.V.) [5];

Family Adaptation and Cohesion Scales (Olson D.H.) [6].

The assessment data allow designing individual approach for each patient. The projective techniques (see pictures My Pregnancy; My Baby) and their discussion were of special importance since they served as a start for corrective process.

The second stage of the study was corrective by nature and included: educating the patient about modern scientific approaches to the psychology of the fetus; attempting to correct psychological trauma; developing skills necessary for resisting negative outside influences; developing skills necessary for correcting the affective-volitional process, behavioral abnormalities and inter-personal relations; creating a positive self-image; developing skills of perinatal pedagogy.

RESULTS AND DISCUSSION

Individual psychological trauma was present in each case of the 184 observed patients. The assessment of the gestational dominant type (euphoric, hypogestognostic, anxious and depressed) demonstrated the necessity for correction in 100% of the cases. The study also showed high levels of psychological and emotional tension in 58% of the women, disharmony in family relations in 53%, negative pregnancy motivations in 46%, high levels of state anxiety in 32% of the cases. 8% of the patients reported new stressful situations emerging during pregnancy.

As a result of the psychological treatment in group I, the fetal position changed for cephalic presentation in 40 women (47,6%). This includes 8 women (9,5%) with the term of 37 weeks, 8 women (9,5%) with the term of after 37 weeks, 21 women (25%) with the term of 34–37 weeks, 11 women (13,1%) with the term of 31–34 weeks.

In the control group II the abnormal fetal position was unchanged in 57 women (69%) and in 27 women (31%) it was changed for cephalic presentation.

The lower number of successful outcomes in group II, compared to 75% shown by the authors of the corrective exercises [1], can be explained by the difference in modern medical monitoring of the pregnant woman compared to the one used fifty years ago. Special clinics for fetal position correction were established at that time. These clinics conducted regular fetal position correction classes for women with abnormal fetal position. These classes provided sets of physical exercises in a supportive environment and thus temporarily isolated the pregnant woman from her habitual and possibly stressful environment. This allowed the women to concentrate more on pregnancy, to interact more with the fetus, which contributed to creating optimal gestational dominant in pregnancy. It may be assumed that the high success rate in changing fetal position according to Grischenko and Shuleshova [1] confirmed the psychosomatic theory of prenatal attachment.

In all cases where the fetus turned to cephalic presentation, the patients stated that shortly before the change, their psychological problem had ceased to be the source of anxiety and had become a solvable ordinary problem, due to either engaging internal resources or outside circumstances. It is possible that a problem becomes solvable as a result of recognizing it on the conscious level, and this move has a positive effect on fetal presentation. Women often describe their psychological state in terms like «As if a stone fell off my soul» and «I started feeling light and joyful».

Several clinical cases are considered below:

Case 1. A woman, primagravida, was hospitalized at full-term pregnancy. The fetus was in breech presentation. Assessment revealed an anxious type of the gestational dominant towards surrounding people and a low score on the Family Cohesion scale. The patient expressed rigid requests concerning maternity care, a low level of trust to doctors, showed a high propensity for conflict. After she became acclimated to the hospital and underwent rational behavior and family therapy, at 39 weeks of gestation the fetus turned.

Case 2. A woman, multigravida, had a lateral fetal presentation. She mentioned complicated relations with her husband, who was against the birth of the fourth child in the family. His actions were causing an ongoing stress and destabilizing the mother's wellbeing. Psychological correction started immediately after her hospitalization at 38 weeks. As a result of family therapy, the couple reconciled and the fetus turned three days before the delivery. The fetus turned to cephalic presentation 20 min after a phone conversation with another family member. Communication with a loved one, which the patient regarded as final and complete tension release, was a precursor of fetal presentation correction. Contractions started in 2 hours and ended with successful natural baby delivery.

Case 3. A woman, multigravida, experienced a turn of the fetus from oblique to cephalic presentation one day before the delivery as a result of a psychological correction of the anxious type of gestational dominant, expressed in the mother-baby system. The patient later described her release from anxiety as: «I suddenly realized that I would be able to love this child as much as the first one and that we all would be happier if there were four of us».

The study of women with abnormal fetal positions allows identifying several destabilizing stress factors, which have causative effect on the abnormal fetal position.

Those factors are:

1. Prolonged emotional and physical fatigue, which overloads the internal resources of the woman and leads to irritability toward the outside environment and people. In this case, the woman transfers the responsibility for mental wellbeing from herself to negative environmental factors. As a result, her endurance and overall vitality decreases, her psychological defense weakens and the woman starts utilizing the strategy of failure avoidance. For example, after restoring her vitality and wellbeing, Patient T recalled her previous attitude to life as «I wanted to turn to everybody with my posterior». The fetus turned at 35 weeks within one day after the woman recognized the reasons for her temporary hypogestognostic type of gestational dominant.

2. Severe stress situations emerging during pregnancy and resulting in a high level of psychological tension, observed in every fourth case. If the therapy for improvement of the gestational dominant psychological component was successful, the fetus turned to a normal position. In other words, we have achieved concurrency of psychological component improvement with fetal turning.

3. The existence of internal family conflicts which are significant for the patient, that may be outside the patient's ability to resolve. For high anxiety levels, low family adaptation and cohesion levels; confrontations inside the family have been observed. Quite often the destabilizing agent is the relations with the grandparents of the baby, as the prospective mother recalls *inharmonious parent-child relationships*. In these cases, the success of a possible psychological correction of the emotional state of the patient without family therapy is not likely.

4. Negative attachment of the prospective parents to the future child. Such parents are doubtful about their ability to be good parents, express present or past consideration of abortion, reject the baby on gender grounds, believe there is a lack of space for the baby in their heart, family, and home.

5. Certain «genetic predisposition», when there is a family history of abnormal fetal positions. This may also be attributed to other circumstances. From the point of view of classical obstetrics, it is either the disproportion of the fetal head size relative to the mother's pelvic width or a fetal genitalia anomaly that causes an abnormal fetal position. If destabilizing facts can be inherited, the fetal position can often be inherited too.

Our observations show that both *morphological and functional predictors* (uterus abnormalities, clinically narrow pelvis), and same type of psychological stress factors affect the fetal position.

According to our study, it is the personality of the mother and the inherited, biologically-defined attitude towards the environment, both of the mother and the baby that play the key role in fetus's «choice» of position. Twin behavioral studies showing different reaction of each twin to a certain events can be an indirect support for this statement [7].

At the commencement of this study we expected to obtain better results, however, the individual cases revealed the complexity of diagnosing the psychological sources of abnormal fetal position. Disappointing results may also be explained by the patient's lack of determination to resolve the internal problems. The study demonstrated that the pregnant woman does not always have a desire or ability to solve all her potential internal conflicts in the duration of her pregnancy. Personal characteristics, lack of resources, lack of support from loved ones, personally significant events in an adverse social situation all play important role [8]. The timing of psychological correction and the availability of counseling during the earlier term of pregnancy should also be considered in future.

The study also encountered either unwillingness of some patients to disclose all the information pretending social wellbe-

ing, or a lack of objectivity in self-assessment resulting from factors such as: immature self-awareness, inflated self-concept or possibly perfect self-control. It is quite possible that these behavior strategies are a form of psychological self-defense: they provide a comfort zone.

Note that psychological support for the purpose of turning the fetus was not very effective in cases when the fetus mobility was restricted by some physical obstacles, such as uterus abnormalities and umbilical cord entanglement. Notably, patients were minimally engaged in physiological correction in such cases. While speaking about the baby, patients often say that «he is comfortable this way», or «I envisioned him sitting like this». The lack of the internal urge for the baby to turn may signify the subconscious understanding that such turn would be undesired and impossible.

The study also warns against the shallow and simplistic attempts to load the full responsibility for fetal turning on the woman. Declarations like «You were too nervous and that's why the baby is in the wrong position» or «Ask your baby for forgiveness for everything that has happened since the beginning of pregnancy» should be avoided. According to the psychosomatic theory of prenatal attachment, the cause of a fetal abnormal position is the depletion of resources and the inability to self-regu-

late. As such, blaming the woman for possible complications at delivery may become an additional iatrogenic influence depleting the already low adaptive resources of the mother and baby.

This study also raises the possibility that a fetus may choose his position in uterus. It may be assumed that other abnormalities, such as extensor and *asynclitic* insertion of the fetal head, are in the causal relation to fetal psychological discomfort during prenatal period. Further studies are needed to investigate the methodologies of the safe turning of the fetus into cephalic presentation.

CONCLUSIONS

1. The cases of abnormal and breech fetal position can be seen as a pregnant woman's response to the psychological and emotional stress.

2. Improvement of the gestational dominant in the whole course of the pregnancy is an effective way of preventing abnormal fetal position at the time of the delivery.

3. Psychological correction should be considered as a necessary element of pre-gravida prevention of abnormal fetal position.

The results of the study can be viewed as impetus for further and more intensive studies of the significance of emotional ties between mother and fetus in providing perinatal care.

Эффект психокоррекции при аномальных положениях плода

Л. Назаренко, Н. Круговая

Тазовое предлежание и неправильные положения плода наиболее часто обосновывают показания к кесареву сечению. Всеобщее признание необходимости снижения числа впервые выполненных операций требует поиска резервов для безопасного перевода из тазового и других видов аномального расположения плода в головное предлежание. При исследовании зависимости положения плода в матке от психоэмоционального состояния матери у 168 женщин с аномальным расположением плода установлено наличие индивидуальных психотравмирующих ситуаций в каждом наблюдении и негативные варианты мотивации к рождению ребенка – в каждом втором. Сформированы две клинические группы по 84 женщины. В I группе с целью разрешения психотравмирующих ситуаций, отработки умения противостоять неблагоприятным внешним воздействиям, коррекции аффективно-волевой сферы проводились занятия с психологом. Во II группе беременные выполняли корригирующую гимнастику. В результате в I группе положение плода нормализовалось в 47,6%, в том числе у 9,5% женщин в сроке ≥ 37 нед, у 25% – в 34-37 нед, у 13,1% – в 31-34 нед. Во II группе аномальное расположение плода сохранилось до срока родов у 69%.

Результатом психокоррекции мы считаем устранение психоэмоционального напряжения. Часто после этого происходит поворот плода, поскольку психологическая проблема, не всегда осознанная ранее, перестает быть источником напряжения, выводится на осознанный уровень.

Ключевые слова: тазовое предлежание, коррекция, психотравма.

Ефект психокорекції при аномальних положеннях плода

Л. Назаренко, Н. Кругова

Тазове передлежання та неправильні положення плода найбільше часто обґрунтовують показання до кесарева розтину. Загальне визнання необхідності зниження числа вперше виконаних операцій вимагає пошуку резервів для безпечного переведу з тазового й іншого видів аномального розташування плода в головне передлежання.

При дослідженні залежності положення плода в матці від психоемоційного стану матері в 168 жінок з аномальним розташуванням плода встановлено наявність індивідуальних психотравматичних ситуацій у кожному спостереженні й негативні варіанти мотивації до народження дитини – у кожному другому. Сформовано дві клінічні групи по 84 жінки. В I групі з метою коректування психотравматичних ситуацій, відпрацювання вміння протистояти несприятливим зовнішнім впливам, корекції афективно-вольової сфери проводилися заняття із психологом. В II групі вагітні виконували коригувальну гімнастику. У результаті в I групі положення плода нормалізувалося в 47,6%, у тому числі в 9,5% жінок у терміні більше 37 тиж, в 25% – в 34-37 тиж, в 13,1% – в 31-34 тиж. В II групі аномальне розташування плода збереглося до строку пологів в 69%. Результатом психокорекції ми вважаємо усунення психоемоційного напруження. Часто після цього відбувається поворот плода, оскільки психологічна проблема, не завжди усвідомлена раніше, перестає бути джерелом напруження, виводиться на свідомий рівень.

Ключові слова: тазове передлежання, корекція, психотравма.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода, главный врач КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом № 6», 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: dr.lgn@ukr.net

Круговая Наталия Алексеевна – КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом №6», 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2.

LITERATURE

1. Grishchenko I.I., Shuleshova A.E. Prenatal Correction of Fetal Abnormal and Breech Position. 2nd ed., Rev. and add. – Keiv: Health, 1979.
2. Dobryakov I.V. Perinatal psychology. SPb.: Piter, 2010.
3. Filippova G.G. Projective Techniques in the Diagnosis and Correction of Psychomatic Component of the Reproductive Sphere. Perinatal Psychology and Psychology of parent-hood, 2010; 4.
4. Astakhov V.P. Tests: Tutorial—Moscow: FBC—PRESS, 2004.
5. Filippova G.G. Psychology of Motherhood. Textbook. Publishing Institute for Psychotherapy. Moscow. 2002
6. Eidemiller E.G., Dobryakov I.B., Nicholas I.M. Family Diagnosis and Family Therapy. SPb., 2006.
7. Sergienko E.A., Wilensky.A., Dozortseva A.V., Ryazanov T.B. Twins from birth to three years. Moscow Cogito Center, 2002.
8. Kopina O.S., Suslova E.F., Zaikin E.V. Express-diagnostics of Psychoemotional Tension and its Sources.

Статья поступила в редакцию 07.10.2015

Результаты установления нормальных биометрических величин плода беременных женщин монгольской национальности в раннем сроке беременности

Очирпурэв Баянжаргал¹, В.И.Пирогова², Мэндсайхан Гочоо³

^{1,3}Кафедра акушерства-гинекологии Медицинского национального института, Монголия

²Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Обоснование/цели. Это первое исследование для создания биометрической номограммы в I триместре среди монгольских этнических групп.

Материалы и методы. В соответствии с критериями включения и исключения у 1170 женщин измеряли длину копчико-теменного размера плода (КТР) в сроки 5⁺⁵-13⁺⁶ нед беременности и у 562 женщин в сроке беременности 11-14⁺⁶ нед гестации измеряли: бипариетальный диаметр (БПД) и окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ) и длину бедренной кости (ДБК). Статистический анализ проводили с применением программ «SRSS-21», «E-views» и «Windows Excel». Регрессионная модель была разработана с измерениями КТР и сравнивалась с широко распространенными номограммами мира.

Результаты исследования. Полученный стандарт биометрии для I триместра в монгольской популяции сравнивали с результатами исследований Хэдлюка – исследователя из Европы, М.А. Эсетова из Дагестана, который в географическом плане подобен Монголии, а также с результатами Обществ УЗИ в г. Осака (Япония) и из Азии и Австралии. Установленный КТР плода до 9 нед беременности статистически не отличался от номограмм других стран мира. Между 10-12-й неделями он был больше на 4-5 мм, чем установленный Хэдлюком размер, на 7 мм больше установленного Обществом УЗИ в г. Осака, и имел размер идентичный установленному в Австралии.

БПД на 12-14⁺⁶ неделе беременности был больше 4-6 мм, а ОГ плода была на 13-20 мм больше показателей, установленных Хэдлюком и Обществом в г. Осака. ДБК оказался меньше, чем установленная Хэдлюком и австралийским обществом УЗИ длина, однако имела среднюю длину, ус-

тановленную в азиатских странах и в исследовании М.А. Эсетова на 12-14⁺⁶-й неделях гестации.

Выводы. Отличие данных полученных номограмм может быть связано с этническими различиями развития плода в Монголии. Данное исследование показывает необходимость использования отдельных графиков роста для точной оценки гестационного возраста для населения Монголии.

Ключевые слова: ультразвук, гестационный возраст, номограмма, копчико-теменной размер плода, бипариетальный диаметр, окружность головы, окружность живота, длина бедренной кости.

Обоснованность исследовательской работы

В настоящее время главная задача перинатальной медицины направлена на создание условий, необходимых для рождения физически и умственно здоровых детей, поэтому основной целью исследования перинатального периода является раннее выявление и определение патологий развития плода. По данным исследований 60% патологий перинатального периода развивается именно в антенатальный период, т.е., когда плод находится в утробе матери. Создание условий для нормальных родов, выявление и предотвращение факторов, отрицательно влияющих на организм матери и ребенка, и, наконец, прием здоровых младенцев является главной и основной задачей диспансеризации беременных на антенатальном этапе [1-3].

В рекомендации ВОЗ отмечается, что кривая массы тела и роста плода имеет отличия в зависимости от этнических и географических особенностей наций и народностей и от характера потребляемой ими пищи, поэтому при оценке выяв-

Таблица 1

Показатели КТР плода в зависимости от срока беременности

Срок беременности	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
5,5-5,6	3	3	5
6-6,6	3	7	8
7-7,6	8	12	14
8-8,6	12	19	28
9-9,6	20	27	38
10-10,6	28	36	47
11-11,6	41	52	66
12-12,6	57	65	87
13-13,6	68	80	95

Биометрические показатели величины БПД, ОГ, ОЖ и ДБК плода в зависимости от срока беременности в 50-м процентиле

Срок беременности	50-й перцентиль			
	БПД	ОГ	ОЖ	ДБК
11	16,1	50,0	48,6	3,0
11,1	18,0	63,3	50,2	3,6
11,2	18,2	67,1	52,0	4,1
11,3	18,0	68,9	53,3	4,1
11,4	18,2	70,8	55,0	4,3
11,5	18,9	71,5	56,9	4,7
11,6	21,4	72,3	58,6	5,9
12	21,0	73,2	58,6	5,9
12,1	21,2	74,2	59,8	6,3
12,2	21,9	75,9	59,8	6,8
12,3	22,2	77,8	61,2	7,3
12,4	22,5	80,4	65,0	7,8
12,5	22,9	84,0	66,4	8,0
12,6	23,4	85,9	62,9	8,4
13	24,4	87,4	69,4	8,9
13,1	25,1	89,5	71,2	9,4
13,2	25,6	91,6	72,5	10,1
13,3	25,9	92,0	75,2	10,6
13,4	26,2	92,9	76,4	10,9
13,5	26,4	95,5	78,0	11,6
13,6	26,4	96,0	79,8	11,9
14	27,8	97,1	82,5	11,9
14,1	28,1	99,7	86,7	12,6
14,2	28,4	102,6	87,0	12,7
14,3	28,9	105,0	88,0	13,1
14,4	29,7	107,0	93,5	13,8
14,5	29,8	108,4	96,0	14,0
14,6	30,3	113,7	99,0	15,0

ления патологий роста и развития плода с помощью УЗИ необходимо учитывать стандарты мер и измерений развития плода, существующих у данного контингента населения всего мира. В настоящее время во всем мире каждая нация и народность установили свойственные им биометрические величины плода, которые широко применяют в перинатальной практике [2, 4, 5].

В работе «Нормальные показатели УЗИ плацентоплодной системы у здоровых беременных-монголоидов» преподавателя кафедры акушерства и гинекологии МГМУ, доктора медицинских наук Г. Мэндсайхан была установлена расширенная биометрическая величина плода сроком 15–40 нед у беременных, что внесло весомый вклад в информационно-биологический фонд монголоидов. Данную работу широко используют врачи-специалисты, работающие в клинической сфере акушерства и гинекологии, для выявления и определения патологий развития плода в более поздний период у беременных как основной фундаментально-информативный труд. Однако в нашей практике отсутствуют научные работы о нормальных биометрических показателях у плода женщины-монголоидов, необходимые для выявления патологий задержки развития плода до 15 нед, т.е. в раннем сроке беременности (30% в трисомии 18-й хромосомы, 40% – в трисомии 13-й хромосомы), способности к выживанию и других патологий и аномалий [6, 7].

Установление нормальной величины, отражающей этнические особенности плода беременных монгольской нацио-

нальности в ранние сроки беременности, дает возможность с минимальной ошибкой определить срок рождения ребенка, нормальное его развитие, выявить патологии на раннем этапе его развития, наличие многоплодности, если данное подтвердится, то необходимо с точностью установить главные показатели при беременности – количество плаценты и амнионосовых оболочек.

По данным обзора литературы по исследуемой теме, в высокоразвитых странах существует концепция, что патологии развития плода, чаще выявляемые УЗИ на 18–20-й неделе беременности, проявляются в основном на 9–10-й неделе вынашивания, поэтому проводят УЗИ по определению наличия органов и их систем и по установлению наследственных и других патологий плода в пределах 11–13⁺⁶-й недель беременности. В этих странах УЗИ на 11–13⁺⁶-й неделе разработано как самостоятельный медицинский метод и включено в обязательный комплекс обследования для всех беременных. Благодаря такой целенаправленной работе полностью решается проблема ранней диагностики патологий развития и врожденных аномалий плода [8, 9].

В целях улучшения чувствительности данного вида обследования в Российской Федерации на ранних сроках беременности применяют трансвагинальный датчик при УЗИ, что повысило качество выявляемости аномалий развития и наследственных патологий плода от 32,3% до 50,9% [10].

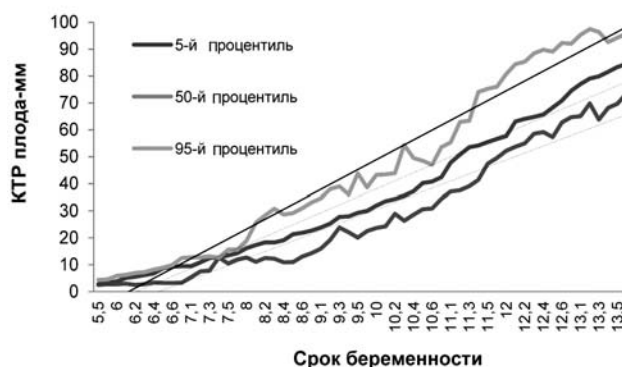
Зарубежные литературные данные свидетельствуют, что включение УЗИ с применением трансвагинального датчика в обязательное комплексное обследование для всех беременных дало положительные результаты: при его проведении в I триместре беременности 67,6% выявляемых аномалий в развитии плода были отмечены именно в данный период, а среди случайно выбранных беременных этот показатель составлял 42,1% [11].

В развивающихся странах первой причиной летальности новорожденных является инфекция, второй – врожденные аномалии, несовместимые с жизнью. Для нашей страны к третьей причине смертности принято относить аномалии развития плода, которые в последние годы имеют постоянную тенденцию к росту [12, 13].

В 2009 году в Монголии среди причин смертности новорожденных врожденные аномалии занимали 11,3%, патологии перинатального периода – 52,5%, а к 2013 году они соответственно увеличились до 15,1% и 52,9% [14].

Учитывая изложенное выше, наиболее актуальными задачами перинатальной медицины в Монголии являются проведение комплексного УЗИ на ранней стадии беременности, оценка нормального роста плода и диагностика патологий его внутриутробного развития. В связи с этим одной из важных проблем акушерства и гинекологии раннего периода вынашивания беременности считается разработка нового метода по выявлению врожденных аномалий и наследственных патологий развития плода.

Задачей перинатальной медицины нашей страны является улучшение качества УЗИ, особенно путем частого применения трансвагинального датчика в диагностике врожденных аномалий развития плода и его наследственных патологий, проводимой в первые 3 мес вынашивания беременнос-



5-й процентиль: $y=1,829x - 7,785 R^2=0,967$
 50-й процентиль: $y=1,473x - 7,555 R^2=0,964$
 95-й процентиль: $y=1,301x - 9,754 R^2=0,94$

Рис. 1. Корреляционная связь между сроком беременности и КТР

ти, и обеспечение нуждающихся соответствующей медицинской помощью.

Сочетанное применение трансвагинального и трансабдоминального датчиков при УЗИ на ранних сроках беременности позволяет оценить анатомическое строение плода и дать возможность статистически обработать данные проведенных исследований. Благодаря этому возможными становятся:

1. Правильное, с минимальной ошибкой, определение нормальных биометрических показателей плода в первые 3 мес беременных женщин-монголок.
2. Опираясь на данные нормальных показателей величи-

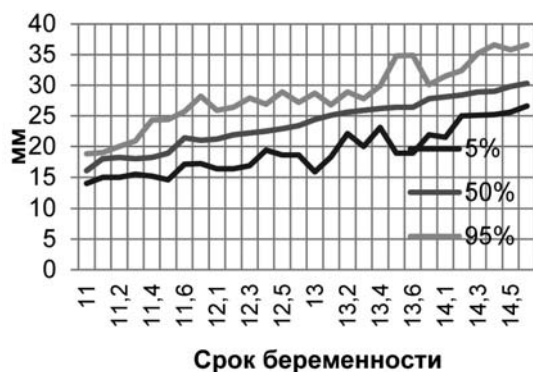


Рис. 2. Кривая регресса БПД головы,
 $БПД=0,566 \times \text{Неделя} + 19,86, R^2=0,880, R=0,886$

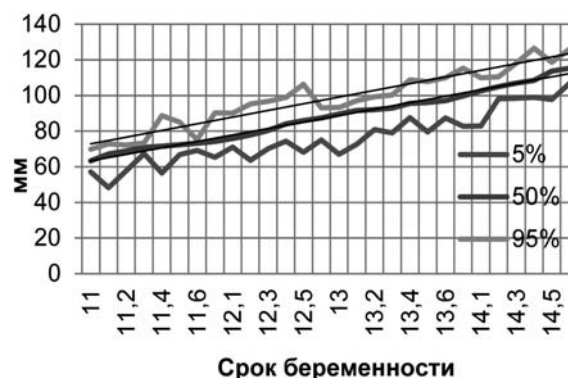


Рис. 3. Кривая регресса ОГ,
 $ОГ=1,876 \times \text{Неделя} + 70,97, R^2=0,908, R=0,918$



Рис. 4. Кривая регресса ОЖ,
 $ОЖ=1,935 \times \text{Неделя} + 56,53, R^2=0,925, R=0,932$



Рис. 5. Кривая регресса ДБК,
 $ДБК=0,435 \times \text{Неделя} + 2,497, R^2=0,995, R=0,998$

ны плода беременных монгольской национальности, своевременное выявление аномалий развития плода.

Цель исследования: установить расширенную биометрическую величину плода у здоровых беременных-монголок в ранние сроки беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное одномоментным методом с учетом ожидаемых результатов были включены 1310 женщин репродуктивного возраста (17–41), которым проводили УЗИ с декабря 2012 года до апреля 2014 года в амбулатории первого клинического роддома и в частных гинекологических больницах «Гурван гал» и «Сорогзон» г. Улан-Батор.

В исследовании использовали трансабдоминальный датчик С6-2, трансвагинальный – ЕС 4–6 и датчик С7F2 4D на аппаратах Sonoace X8, Assucivix A30 производства Южной Кореи и Мочида Сиенс Соновиста Х500 3/4D – Японии.

У беременных, соответствующих всем критериям включения в исследование, с помощью трансабдоминального и трансвагинального датчиков измеряли длину копчико-теничного размера плода (КТР) у 1170 женщин, срок беременности у которых 5⁺⁵–13⁺⁶ нед, бипариетальный диаметр (БПД) и окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ) и длину бедренной кости (ДБК) у 532 женщин, срок беременности у которых 11–14⁺⁶ нед.

Во избежание ошибок при измерении врач акушер-гинеколог – специалист УЗИ у одной беременной проводил 3 и больше измерений, определял его средний показатель и записывал данные в картотеку исследования. Данные результатов были отработаны с применением программ «SRSS-21», «E-views» и «Windows Excel». Параметры величин плода определяли по модели регресса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании брали участие 1310 женщин в возрасте 17–41 года, средний возраст составлял 29±6,4 года, 80,2% из них были женщины национальности халх, а 19,8% – женщины других национально-этнических групп населения (бурятки, дурбетки, казашки и др.). Жительницы г. Улан-Батор составляли 44,3% и остальную часть – беременные из сельских местностей. 51,0% всех беременных имели высшее, 48,0 – среднее образование.

Начиная с 5⁺⁵–13⁺⁶-й недели беременности ежедневно, т.е. в течение 58 дней измеряли длину КТР плода и оценивали 5, 50-м и 95-м перцентилем.

В табл. 1 показан ежедневный показатель КТР плода в перцентилях.

На протяжении 5⁺⁵–9⁺⁶ нед беременности КТР плода каждую неделю увеличивался приблизительно с одинаковой скоростью, а начиная с 10 нед имел тенденцию к резкому возрастанию. При анализе полученных данных с помощью модели регресса и 95% достоверности Р равнялся 94,0–96,7%, что свидетельствует о сильной корреляционной связи между сроком беременности и КТР плода (рис. 1.)

Биометрические показатели величины БПД, ОГ, ОЖ и ДБК плода на 11–14⁺⁶-й неделе беременности измеряли ежедневно в течение 28 дней и оценивали 5, 50-м и 95-м перцентилем, что приведено в табл. 2.

При анализе полученных данных БПД, ОГ, ОЖ и ДБК плода на 11–14⁺⁶-й неделе беременности с применением модели регресса и 95% достоверности Р равнялся 88,0–99,8%, что означает сильную корреляционную связь между сроком беременности и биометрическими показателями величины БПД, ОГ, ОЖ и ДБК плода (рис. 2–5).

Результаты исследования сравнили с результатами исследований Хэдлюка – исследователя из Европы, с результа-

тами М.А. Эсетова из Дагестана, который в географическом плане подобен Монголии, а также с результатами Обществ УЗИ в г. Осака (Японии) и из Азии и Австралии.

Установленный нами КТР плода до 9 нед беременности имел приблизительную среднюю величину, установленную некоторыми учеными из других стран мира. Между 10–12-й неделями КТР был больше на 4–5 мм, чем установленный Хэдлюком размер, на 7 мм больше установленного Обществом УЗИ в г. Осака, а имел параметр, идентичный установленному в Австралии.

БПД плода на 12–14⁺⁶-й неделе беременности был больше 4–6 мм, чем показатели Хэдлюка и Общества в г. Осака, а длина ОГ плода была на 13–20 мм больше установленных названными выше исследователями параметров. ДБК плода женщин-монголок оказалась значительно меньше, чем установленная Хэдлюком и австралийским обществом УЗИ длина, и имела приблизительную среднюю длину, установленную в азиатских странах и в странах с приблизительно одинаковым географическими особенностями.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенных нами исследований установлено, что стандартные биометрические параметры (КТР, БПД, ОГ, ОЖ, ДБК) плода у здоровых женщин-монголок на 5⁺⁵–14⁺⁶-й неделе беременности отличаются от других распространенных показателей, пользующихся широкой популярностью во всем мире.

Результати встановлення нормальних біометричних величин плода вагітних монгольської національності у ранньому терміні вагітності
Очирпурэв Баянжаргал, В.І. Пирогова, Мендсайхан Гочоо

Обгрунтування/мета. Це перше дослідження для створення біометричної номограми в І триместрі серед монгольських етнічних груп.

Матеріали та методи. Відповідно до критеріїв включення і виключення у 1170 жінок вимірювали довжину куприково-тім'яного розміру плода (КТР) в термін 5⁺⁵–13⁺⁶ тиж вагітності і у 562 жінок в термін 11–14⁺⁶ тиж гестації вимірювали: бипаріетальний діаметр (БПД) і обвід голови (ОГ), обвід живота (ОЖ) і довжину стегнової кістки (ДСК). Статистичний аналіз проводили із застосуванням програм «SRSS-21», «E-views» і «Windows Excel» Регресійна модель була розроблена з вимірами КТР і порівнювалася зі значно поширеними номограмами світу.

Результати дослідження. Отриманий стандарт біометрії для І триместру в монгольській популяції порівнювали з результатами досліджень Hadlock – дослідника з Європи, М.А. Esetov з Дагестану, країни, схожою в географічному плані з Монголією, а також з результатами Товариств УЗД в м. Осака (Японія) та з Азії й Австралії. Встановлений КТР плода до 9 тиж вагітності статистично не відрізнявся від номограм інших країн світу. Між 10–12-м тижнями він був довше на 4–5 мм встановленого Hadlock, на 7 мм – встановленого Товариством УЗД в м. Осака і мав розмір, ідентичний установленому в Австралії.

БПР на 12–14⁺⁶ тижні вагітності був більшим на 4–6 мм, а ОГ плода був на 13–20 мм більше показників встановлених Хедлюком і Товариством в м. Осака. ДСК виявилася меншою за встановлену Хедлюком і Австралійським Товариством УЗД, проте мала ідентичну середню довжину, встановлену в азіатських країнах і в дослідженнях М.А. Есетова на 12–14⁺⁶-му тижнях гестації.

Висновки. Відмінність даних отриманих номограм може бути пов'язана з етнічними відмінностями під час розвитку плода в Монголії. Дане дослідження показує необхідність використання окремих графіків росту для точного оцінювання гестаційного віку для населення Монголії.

Ключові слова: ультразвук, гестаційний вік, номограма, куприково-тім'яний розмір плода, бипаріетальний діаметр, окружність голови, окружність живота, довжина стегнової кістки.

First-trimester Fetal Biometry of Mongolian Population

Bayanjargal Ochirpurev, Pyrokhova Vira Ivanivna, Mendsaikhan Gochoo

Background/Goals. This is the first study to construct the first trimester biometrical nomograms among Mongolian ethnic groups.

Materials and Methods. In accordance with inclusion and exclusion criteria 1170 women between 5+5–13+6 weeks of gestation was scanned on crown-rump length (CRL) and 562 woman between 11–14+6 weeks of gestation examined on the following fetal biometric measurements: biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC) and femur length (FL). Statistical analysis was performed with SPSS-21, E-View, and Windows Excel. A regression model was developed with CRL measurements and was compared to widespread nomograms in the world.

Results. The obtained Mongolian first trimester standard fetal biome-

try compared to Hadlock from Europe, M.A.Esetov from the same geographic region, Osaka from Asia, ASUM from the reference of Australia. CRL was the same to other nomograms up to 9 weeks of gestational age. There is a 4–5 mm differences of Hadlock; 7 mm of Osaka at 10–12 weeks but the same with Campbell, 4 mm long of Campbell at 13 weeks.

BPD was 4–6 mm longer, HC was 20–13 mm longer than Hadlock but it was the same as others. FL was a bit shorter than Hadlock and ASUM but it was the same as Osaka and M.A.Esetov at 12–14+6 weeks of gestation.

Conclusion. Difference with the obtained nomograms may be due to ethnic differences of the Mongolian fetal development. Current study shows that there are needs to use separate growth chart to estimate accurate gestational age for Mongolian population.

Key words: *Ultrasound, Gestational Age, Nomogram, Crown-Rump Length, Biparietal diameter, Head circumference, Abdominal circumference, Femur length.*

Сведения об авторах

Очирпурэв Баянжаргал – Директор амбулаторий, Первый родильный дом города Улан-Батора, Монголия. E-mail: ochbayanaa@yahoo.com

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Мэндсайхан Гочоо – Кафедра акушерства-гинекологии Медицинского национального института, Монголия. E-mail: mendsaikhangochoo@yahoo.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мэндсайхан Г. Нормальные показатели УЗИ плацента-плодной системы у здоровых беременных-монголов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, 2011. – 14–39.
2. Chen Min. Application of ultrasonography in Early pregnancy. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy at The University of Hong Kong 2006:1–15.
3. Verburg B. (2007). Fetal Growth and Development. PhD, Erasmus University.
4. Graham Keith PARRY. Ethnic and Maternal Determinants of Fetal Growth in Normal Pregnancies. Thesis for the degree of MD at the University of Auckland 2011:1–50.
5. Vangen S, Stollenberg C, Skjaerven R, Magnus P, Harris JR, Stray-Pedersen B. (2002). Birthweight and perinatal mortality in different ethnic groups. *Int J Epidemiol.* 31
6. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn.* 2005 May;25(5):365–9. PubMed PMID: 15906426.
7. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MH. 2004a. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn* 24(2):92–97.
8. Leary S, Fall C, Osmond C. (2006 (a)). Geographical variation in relationships between parental body size and offspring phenotype at birth. «*Acta Obstet Gynecol Scand* 85».
9. Gary F. Cunningham. et al. Williams Obstetrics 21st Edition; 745–757.
10. Эсетов М.А. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития плода в ранние сроки беременности, 2007. 9–14.
11. Эсетов М.А. Диагностика врожденных пороков развития плода в 10–14 недель беременности при скрининговом ультразвуковом исследовании: Тез. докладов VII съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, 14–16 мая 2002 г., Астрахань // *Пренатальная диагностика*, Т. 1, № 3. – 2002. – С. 239.
12. De Mucio B., Martinez G. CLAP/WR-РАНО/WHO. Monitoring fetal growth. 2011; 9-11
13. Агентство при правительстве Монголии. Показатели уровня здоровья населения, 2013. – 3–13.
14. Жав Б., Лхагвасурэн Ж., Сарантуяа Ж., ?нэнцэрал Л. – *Акушерство*, 2007; 293–350.

Статья поступила в редакцию 18.10.2015

Роль порушень функції симпатоадреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції

Л.І. Воробей^{1,2}, Р.Р. Ткачук^{1,2}

¹Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядиплоної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

У дослідженні наведена комплексна оцінка стану нейрогормонів у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом і в разі неускладненої вагітності. Вивчені регуляторні впливи кортико-катехоламінової системи на адаптацію організму до вагітності та розвиток гестаційного гомеостазу. Виявлено, що у жінок з обтяженим акушерським анамнезом вагітність супроводжується порушеннями вироблення стресових гормонів. Визначена позитивна кореляція між порушеннями стероїдогенезу та наявністю ознак плацентарної дисфункції. Установлено, що додатковим маркером плацентарної дисфункції є рівні катехоламінів і кортизолу, що обґрунтовує необхідність їхнього подальшого вивчення.

Ключові слова: нейроендокринна регуляція, гормони стресу, кортико-катехоламінова система, вагітність, плацентарна дисфункція.

Вагітність як один із видів біологічного стресу істотно підвищує напруженість практично всіх систем організму, що призводить до підвищеної активації пристосувальних механізмів. Доведено, що нормальний перебіг вагітності визначається функціональним станом головного мозку, оскільки саме центральна нервова система значною мірою здійснює функцію регуляції психологічного і гормонального статусу вагітної. Саме центральні мозкові структури забезпечують взаємодію між різними системами організму жінки при адаптації до вагітності і, насамперед, це гіпоталамо-гіпофізарна область, яка природно зазнає найбільшого напруження у своїй роботі [1].

Будь-яка адаптивна реакція передбачає залучення в адаптаційний процес усіх рівнів організації біологічної системи, взаємозв'язок яких досягається завдяки наявності в організмі жінки відповідних систем регулювання – структур головного мозку, лімбічної системи, гіпоталамуса, вегетативної нервової системи (ВНС), ендокринної системи, які забезпечують гестаційний гомеостаз – сталий рівень біологічно активних метаболітів (ацетилхоліну, серотоніну, адреналіну, норадреналіну тощо) [2].

Провідна роль у регуляції адаптаційних процесів, спрямованих на збереження вагітності та виношування плода, належить вегетативній нервовій системі. Слід відзначити фізіологічний вплив симпатичної нервової системи у створенні оптимальних умов для розвитку вагітності і нормального перебігу пологів, забезпеченні адекватної гемодинаміки з метою постійного пристосування обмінних процесів функціональним потребам організму [3, 4].

В умовах адаптації до вагітності найбільш яскраво проявляється єдність нервової і гуморальної регуляції, контролювана симпатоадреналовою системою (САС), яка забезпечує організм жінки створенням достатніх енергетичних ресурсів в умовах зміненого внутрішнього і зовнішнього середовища [5]. Саме САС відповідає за каскад метаболічних та гемодинамічних змін під час вагітності [6].

Вагітність і зумовлені нею зміни гемодинаміки, метаболізму та водно-сольового обміну вимагають від серцево-судинної системи посиленої роботи [7]. При фізіологічній вагітності забезпечення вегетативного гомеостазу здійснюються за допомогою посилення тону симпатоадреналової ланки і зниження парасимпатичного впливу, що є позитивним адаптаційним механізмом. Вегетативна дисфункція, виявлена у жінок з обтяженим акушерським анамнезом (ОАА), створює передумови для надмірної активації САС, що свідчить про напруженість механізмів адаптації [8].

При вихідному зниженому рівні здоров'я та адаптаційних можливостей організму в жінок з ОАА відзначають різноманітність відхилень гестаційного процесу [1].

Ускладнення вагітності спричиняють виражені порушення метаболізму в системі «мати–плацента–плід», зумовлюють зниження загальної реактивності організму новонародженого. Головною причиною наведених вище ускладнень є плацентарна дисфункція з дизадаптацією материнської системної та маткової гемоциркуляції [7].

Вагітність як фактор додаткового навантаження на організм жінки призводить до значного напруження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи матері та плода [9].

Активна нейрогормонів в системі «мати–плацента–плід», які змінюють характер матково-плацентарного кровообігу, підвищує ризик розвитку ускладнень вагітності [10].

Нейрогормонам як основним нейротрансмітерам належить одна з основних ролей у координації пристосувальних механізмів в материнському і плодовому організмі, спрямованих на створення оптимальних умов для росту і розвитку плода [11].

Мелатонін, наприклад, бере участь в забезпеченні нормального перебігу вагітності, починаючи із впливу на якість статевих клітин і закінчуючи пологамі. Його концентрація поступово збільшується після 24 тиж гестації і значно зростає після 32 тиж. Мелатонінові рецептори значно поширені в ембріона і плода. Існують переконливі докази, що мелатонін чинить нейропротекторний і позитивний вплив на результат вагітності [12].

Глюкокортикоїди визначають рівень адаптаційних реакцій, які розвиваються в організмі матері і плода і відіграють важливу роль в антенатальному розвитку останнього [13]. Кортикотропний рилізінг-гормон та його «наступник» кортизол пригнічують імунну систему матері, запобігаючи розвитку «реакції відторгнення чужорідного тіла» [14], регулює плодово-плацентарний кровообіг [15].

Активне виділення кортизолу грає роль в розвитку мозку і дозріванні легень плода [16]. Кортизол також готує нервову систему матері до майбутнього материнства [17].

Адреналін при вагітності необхідний для вироблення енергії та інтенсифікації анаболічних процесів. Він інгібує

Таблиця 1

Результати досліджень САС вагітних в I триместрі

Гормони	Норма	Основна група	Контрольна група	P
Кортизол	2,3-11,9 мкг/дл	26,5±3,8	22,8±3,5	>0,05
Адреналін	До 50 нг/л	53,1±12,3	30,7±18,2	>0,05
Норадреналін	110-410 нг/л	526,7±147,3	269,1±94,5	<0,05
Дофамін	До 87 нг/л	89,6±18,4	63,2±8,4	<0,05

Таблиця 2

Результати досліджень САС вагітних в II триместрі

Гормони	Норма	Основна група	Контрольна група	P
Кортизол	2,3-11,9 мкг/дл	46,3±2,7	36,1±2,1	<0,05
Адреналін	До 50 нг/л	78,5±8,9	37,3±8,4	<0,01
Норадреналін	110-410 нг/л	644,6±97,5	315,8±64,1	<0,05
Дофамін	До 87 нг/л	97,8±11,2	72,4±10,7	<0,01

Таблиця 3

Результати досліджень САС вагітних в III триместрі

Гормони	Норма	Основна група		Контрольна група	
		Без ПД	З ПД	Без ПД	З ПД
Кортизол	2,3-11,9 мкг/дл	59,6±2,8*	61,3±3,7*	48,3±3,8	52,3±2,6
Адреналін	До 50 нг/л	94,3±5,1*	48,7±4,3*	41,8±6,3	22,3±4,8
Норадреналін	110-410 нг/л	718,9±21,5*	486,2±25,8*	352,2±26,4	224,7±24,2
Дофамін	До 87 нг/л	98,2±5,7*	72,3±5,8	81,9±5,2	66,3±6,4

* – p<0,05.

секрецію інсуліну та стимулює секрецію глюкагону. Спільно з глюкокортикоїдами і гормонами підшлункової залози адреналін сприяє росту плода. Активація синтезу катехоламінів протягом вагітності сприяє гальмуванню скоротливої активності міометрія шляхом вибіркової стимуляції α_2 - і β -адренорецепторів матки, що забезпечує нормальний перебіг вагітності [18–21].

Посилення секреції катехоламінів супроводжується зростанням екскреції їхніх попередників – дезоксифенілаланіну та дофаміну, що сприяє найбільш раціональній перебудові метаболічних процесів у міру розвитку вагітності [22].

До функцій норадренергічної системи відносять участь в підтримці структурно-функціональної цілісності мікроциркуляторного русла [6].

Ці ендокринні зміни важливі для дозрівання плода, але високі концентрації кортикостероїдів адаптивно-метаболічної дії чинять вкрай негативний вплив на гестаційний гомеостаз та перинатальні наслідки [23].

Зміни циркадних ритмів (наприклад, позмінна робота) пов'язані з підвищеним ризиком передчасних пологів, затримки росту плода і преєклампсії [24].

Доведений зв'язок стресових гормонів з постійною проблемою охорони здоров'я – передчасними пологами і їхніми віддаленими наслідками [25].

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної системи, зокрема, кортизолу, з розвитком преєклампсії [26], синдрому обструктивного апное сну [27], неврологічної патології новонародженого [28].

Ураховуючи тісний взаємозв'язок нервової та гуморальної регуляції систем організму, можна припустити, що нейроендокринна дисфункція у вагітних з ОАА веде до зміни нейроендокринної регуляції. У свою чергу, нейроендокринна дисфункція змінює ритм роботи кортико-катехоламінової осі, сприяє надмірному виділенню стресових пептидів і акти-

вації САС, що може чинити негативний вплив на розвиток і функціонування системи «мати–плацента–плід».

Мета дослідження: вивчити стан САС у вагітних з ОАА та її вплив на перебіг вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За час дослідження обстежені 146 вагітних. У всіх жінок проводили загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження згідно з протоколами діагностики та лікування, затвердженими наказами Міністерства охорони здоров'я України. Усі дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди.

При формуванні вибірки використовували рандомізований підхід. Перевірка однорідності груп підтвердила відсутність значущих відмінностей. Досліджені групи були ідентичні за віком, терміном вагітності та паритетом пологів.

У I групу (основну) увійшли 74 пацієнтки з перинатальними втратами в анамнезі, причиною яких була підтверджена гістологічним методом плацентарна дисфункція (ПД).

У II групу (контрольну) були включені 72 жінки з фізіологічним перебігом вагітності, які не мали в анамнезі перинатальних втрат.

З вибірки були виключені пацієнтки з багатоплідною вагітністю, ендокринною патологією, звичним невиношуванням, важкою екстрагенітальною патологією, аномаліями розвитку внутрішніх статевих органів, доброякісними пухлинами жіночої репродуктивної системи тощо.

Середній вік жінок в I групі становив 27,4 року, в II групі – 24,9 року.

Дослідження виконане на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, який є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродукто-

Перебіг вагітності у обстежених жінок

Симптоми	Основна група		Контрольна група		P
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Загроза переривання вагітності	42	56,8±2,3	36	50,0±2,1	<0,05
Ранній гестоз	2	2,7±0,04	11	15,3±0,46	<0,001
Прееклампсія	11	14,9±0,43	8	11,1±0,29	<0,001
Багатоводдя	12	16,2±0,49	8	11,1±0,29	<0,001
Гестаційний пієлонефрит	8	10,8±0,27	4	5,6±0,11	<0,001
Затримка росту плода	3	4,1±0,07	1	1,4±0,01	<0,001
Порушення материнсько-плодового кровообігу	5	6,8±0,14	2	2,8±0,04	<0,001
Маловоддя	8	10,8±0,27	2	2,8±0,04	<0,001
Структурні зміни плаценти	15	20,3±0,67	11	15,3±0,46	<0,001
Гіперплазія плаценти	5	6,8±0,14	5	6,9±0,15	>0,05

логії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

У обстежених жінок з метою оцінювання стану САС проводили визначення вмісту сироваткового кортизолу о 20:00 та катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) тричі за період вагітності (в 10–11, 18–19 та 32–33 тиж вагітності).

Уміст гормонів у сироватці крові визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ECLIA (кортизол) та методами рідинної хроматографії (катехоламіни). У процесі дослідження виключені впливи стресових і провокувальних факторів, які могли вплинути на результати дослідження. Усі вагітні знаходились приблизно в однакових побутово-економічних та соціальних умовах.

Отримані результати оброблені за допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей обчислювали за критерієм Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У вагітних основної групи вже в I триместрі відзначалися підвищені показники гормонів кортико-адреналової системи, що свідчить про активацію гормональної ланки САС.

Як свідчать отримані дані, у всіх обстежених вагітних спостерігалось базове підвищення рівня кортизолу в крові, що свідчить про напруженість роботи кортико-адренергічної системи для забезпечення адаптаційних можливостей вагітних.

У II триместрі у вагітних основної групи відзначається подальше зростання рівня кортизолу та катехоламінів порівняно з контрольною групою (p<0,05).

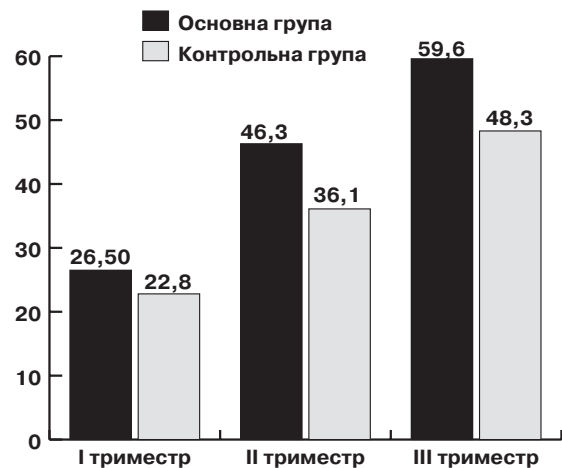
У жінок контрольної групи екскреція катехоламінів також дещо збільшується, але не виходить за межі норми, що свідчить про злагоджену роботу адаптаційних систем організму.

Вміст кортизолу в обох групах зростає в динаміці вагітності, що є результатом напруженої роботи кортико-адреналової осі і може бути передумовою виникнення гестаційних ускладнень.

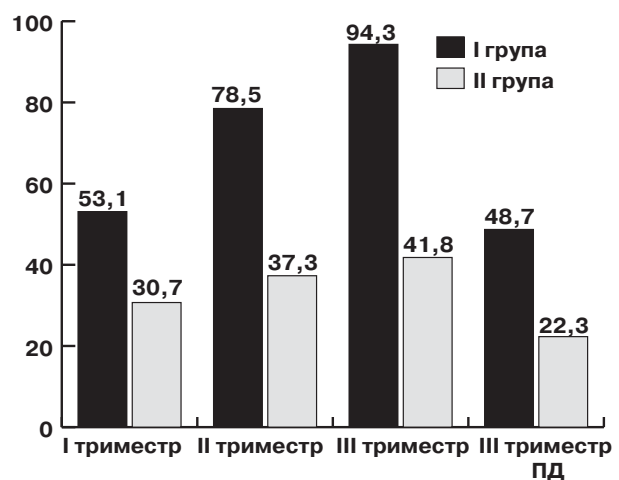
Результати обстежень вагітних в II–III триместрах свідчать про подальше напруження в роботі САС у групі вагітних з перинатальними втратами в анамнезі.

У вагітних контрольної групи відзначається помірна активація САС. Зростання секреції кортизолу спрямоване на підтримку нормальних фізіологічних процесів під час вагітності. При фізіологічній вагітності підвищення рівня

кортизолу веде до гармонійного формування адаптивних змін, не спричиняє гіперактивації САС чи дисбалансу її основних ланок – рівень гормонів стресу наростає в III триместрі, проте показники знаходяться в межах норми (табл. 1–3).



Мал. 1. Динаміка рівня кортизолу протягом вагітності у обстежених жінок



Мал. 2. Динаміка рівня адреналіну протягом вагітності у обстежених жінок

Високий рівень кортизолу протягом усієї вагітності у жінок основної групи свідчить про напруження систем адаптації у таких вагітних, що призводить до ускладненого перебігу вагітності (мал. 1).

Надмірне підвищення адренергічної активності у вагітних з ОАА в першій половині вагітності може призводити до спазму судин матково-плацентарного комплексу. Ці зміни можуть сприяти розвитку неповноцінної трансформації спіральних артерій, порушувати процес інвазії трофобласту з наступним формуванням ПД [29, 30].

У вагітних з ОАА у відповідь на виражену гіперкортизолемію відбувається патологічне зростання рівня катехоламінів, що свідчить про стресовий характер існуючих змін. У відповідь на це розвивається цілий комплекс порушень перебігу гестаційного процесу та діяльності функціональної системи мати-плацента-плід.

Ускладнений перебіг вагітності відзначався в 51 жінки основної групи (68,9%), тоді як в контрольній групі ускладнення гестаційного процесу спостерігались у 25 (34,7%) вагітних. Найбільш суттєво відрізнялась частота виникнення ПД – 48,6% в основній групі проти 30,6% в контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 4).

Підвищення рівня стресових гормонів у вагітних основної групи в II та III триместрах свідчить, що розлади САС у вагітних з ОАА поглиблюються в процесі вагітності.

У відповідь на це відзначається зниження рівня дофаміну як основного попередника катехоламінів і маркера резервних можливостей САС. Це свідчить про дисфункцію нервової регуляції та її неспроможність забезпечити гестаційний гомеостаз у вагітних з ОАА.

Отже, відсоток ПД в основній групі на фоні гіперактивності САС в 1,6 разу вищий, ніж в контрольній групі з нормальною роботою адренергічної ланки (48,6% проти 30,6%).

При цьому спостерігається цікавий факт – у вагітних обох груп з ПД відзначається зниження рівня катехоламінів в III триместрі (мал. 2, 3). Такі зміни свідчать про недостатність адаптаційних можливостей організму жінки на фоні нейроендокринної дисрегуляції.

ПД виникає на фоні порушення функції САС і характеризується подальшим поглибленням нейроендокринних розладів.

Про процеси біосинтезу катехоламінів побічно свідчить рівень екскреції їх попередників. У вагітних контрольної групи рівень дофаміну зростає протягом вагітності разом із підвищенням вмісту стресових гормонів, що свідчить про адекватні механізми адаптації САС до підвищеного навантаження.

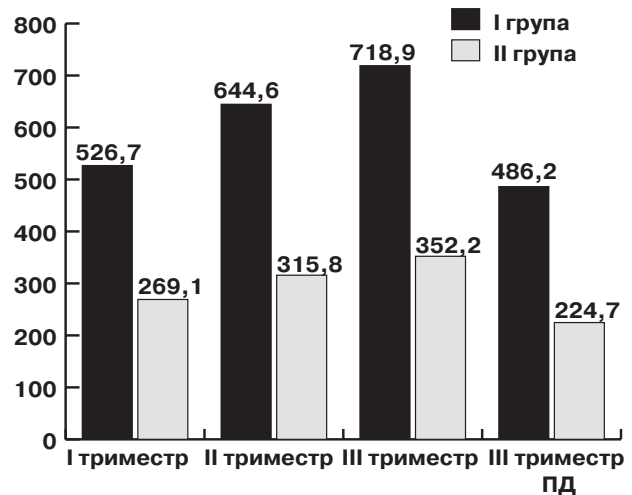
В основній групі спостерігається зниження рівня дофаміну в III триместрі вагітності, що свідчить про виснаження депо катехоламінів в умовах посиленої діяльності САС у вагітних з ОАА.

Подібна динаміка вмісту дофаміну відзначається і у вагітних з ознаками ПД і є свідченням напруження компенсаторних можливостей САС на тлі зниження її резервів (мал. 4).

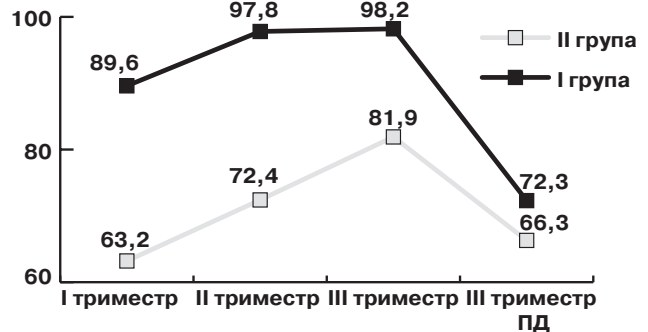
Отже, у вагітних з ОАА протягом усієї вагітності відзначається напруженість нейроендокринної регуляції гестаційного процесу із розвитком дизадаптації пристосувальних механізмів, про що свідчать показники стресових гормонів та частота розвитку ускладнень вагітності. Порушення нейроендокринного забезпечення та зниження резервних можливостей САС протягом вагітності може бути патогенетичною основою розвитку симптомів ПД.

ВИСНОВКИ

1. Базове підвищення рівня кортизолу в крові всіх обстежених вагітних свідчить про напруженість роботи кортико-



Мал. 3. Динаміка рівня норадреналіну протягом вагітності у обстежених жінок



Мал. 4. Динаміка рівня дофаміну протягом вагітності у обстежених жінок

адrenalової системи для забезпечення адаптаційних можливостей при вагітності.

2. Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується помірною активацією симпатоадреналової системи (САС).

3. У вагітних з обтяженим акушерським анамнезом (ОАА) відзначається надмірне підвищення адренергічної активності, що наростає в процесі гестації.

4. Надмірна активація САС у жінок з ОАА свідчить про напруження механізмів адаптації на фоні нейроендокринних порушень, що призводить до ускладненого перебігу вагітності і порушення формування системи «мати-плацента-плід».

5. Зниження рівня дофаміну в III триместрі вагітності в основній групі свідчить про виснаження депо катехоламінів в умовах посиленої діяльності САС у вагітних з ОАА.

Ураховуючи отримані результати, можна виділити деякі аспекти патогенезу плацентарної дисфункції (ПД) у вагітних з ОАА. Так, порушення нейроендокринної регуляції з надмірною активацією САС може призводити до розладів гемодинаміки, виснаження компенсаторних можливостей САС і порушення формування системи «мати-плацента-плід» з розвитком ПД. Отримані дані можуть слугувати основою для розроблення комплексу лікувально-діагностичних заходів.

Зокрема, рівні катехоламінів і кортизолу можуть бути додатковим маркером ПД для вагітних з ОАА на тлі порушення нейровегетативної регуляції, що обґрунтовує необхідність їхнього подальшого вивчення.

Роль нарушений функции симпатoadренальной системы в патогенезе плацентарной дисфункции
Л.И. Воробей, Р.Р. Ткачук

The role of sympathoadrenal disorders in the pathogenesis of placental dysfunction
L.I. Vorobey, R.R. Tkachuk

В исследовании приведена комплексная оценка состояния нейрогормонов у беременных с отягощенным акушерским анамнезом и при неосложненной беременности. Изучены регуляторные влияния кортико-катехоламиновой системы на адаптацию организма к беременности и развитие гестационного гомеостаза. Обнаружено, что у женщин с отягощенным акушерским анамнезом беременность сопровождается нарушениями выработки стрессовых гормонов. Определена положительная корреляция между нарушениями стероидогенеза и наличием признаков плацентарной дисфункции. Установлено, что дополнительным маркером плацентарной дисфункции являются уровни катехоламинов и кортизола, что обосновывает необходимость их дальнейшего изучения.

A comprehensive evaluation of neurohormones in pregnant women with adverse obstetric history and in uncomplicated pregnancy is given in the article. The regulatory impact of cortico-adrenal system for pregnancy adaptation and gestational homeostasis is studied. Adverse obstetric history accompanies by impaired production of stress hormones. Positive correlation between steroidogenesis disorders and placental dysfunction is established. The levels of catecholamines and cortisol are an additional markers of placental dysfunction, but further studies are needed.

Ключевые слова: нейроэндокринная регуляция, гормоны стресса, кортико-катехоламиновая система, беременность, плацентарная дисфункция.

Key words: neuroendocrine regulation, stress hormones, cortico-adrenal system, pregnancy, placental dysfunction.

Сведения об авторах

Воробей Людмила Игнатьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Ткачук Рома Романовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Смирнов А.Г. Психофизиологические особенности адаптации в системе «мать-дитя» при нормальной и неблагоприятно протекающей беременности: Дис. ... д-ра биол. наук; Санкт-Петербург, 2009.
- Карасева Ю.В. Системные психо-нейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины: Дис. ... д-ра мед. наук; Тула, 2003.
- Алексеева Л.Л. Особенности адаптации кардиореспираторной системы у беременных низкого акушерского риска: Дис. ... канд. мед. наук; Иркутск, 2004.
- Никологорская Е.В. Центральная гемодинамика и вегетативная регуляция у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе: Дис. ... канд. мед. наук; Санкт-Петербург, 2006.
- Буренина И.А. Адаптационно-защитные реакции системы мать - плацента – плод при угрожающем аборте у беременных с отягощенным акушерским анамнезом: Дис. ... канд. мед. наук; Саранск, 2005.
- Авдеева М.В. Особенности нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при физиологической беременности./ М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова//Акушерство и гинекология. – № 4. – С. 3–4.
- Протопопова Н.В. Роль изменений метаболизма и гемодинамики в патогенезе осложненной беременности при артериальной гипертензии: Дис. ... д-ра мед. наук; Иркутск, 1999.
- Смирнова В.А. Адренореактивность как прогностический критерий течения и исходов беременности у женщин с ожирением: Дис. ... канд. мед. наук; Москва, 2011.
- Алещенко И.Е. Патологическая анатомия плаценты и эндокринных органов плода при эндокринопатиях беременных: Дис. ... д-ра мед. наук; Москва, 2006.
- Андреевская И.А. Морфофункциональная характеристика плаценты при нарушении обмена гормонов и биогенноактивных веществ у беременных с герпес-вирусной инфекцией: Дис. ... канд. мед. наук; Благовещенск, 2004.
- Ефимушкина О.А. Клинико-диагностическая оценка состояния фетоплацентарной системы у беременных с заболеваниями щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук; Москва, 2008.
- Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahi CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. J Med Life. 2014 Oct-Dec;7(4):488–92.
- Nepomnaschy PA, Welch KB, Mc Connell DS. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. // PNAS. – 2006. – N 103. – P. 3938–3942.
- Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, Coutifaris C, Margioris AN, Coukos G, Rice KC, Gravanis A, and Chrousos GP. (2001) Corticotropin-releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. Nature Immunology 2: 1018–1024.
- McLean and Smith 1999. Corticotropin-releasing Hormone in Human Pregnancy and Parturition Trends. Endocrinol Metab 10(5): 174–178.
- Majzoub JA and Karalis KP. 1999. Placental corticotrophin-releasing hormone: Function and regulation. Am J Obstet Gynecol. 180:S242–246.
- Stallings J, Fleming AS, Corter C, Worthman C, and Steiner M. 2001. The effects of infant cries and odors on sympathy, cortisol, and autonomic responses in new mothers and nonpostpartum women. Parenting: Science and Practice 1: 71–100.
- Dennedy MC, Friel AM, Gardeil F. et al Beta versus beta-2 adrenergic agonists and preterm labour in vitro uterine relaxation effect.// BJOG. – 2001. – N 108. – P. 605–609.
- Янюта С.М. Затримка розвитку плода (патогенез, прогнозування, профілактика і лікування): Автореф. дис... д-ра мед.наук. – К., 2002.
- Suberville S., Bellocq A., Fouqueray B. Regulation of interleukin-10 production by ?-adrenergic agonists.// Europ.J.Immunol. – 2005. – Vol. 26, Is. 11. – P. 2601–2605.
- Sigola LB, Zinyama RB. Adrenaline inhibits macrophage nitric oxide production through β1-adrenergic receptors.// Immunology. – Vol. 100, Is.3. – 2000. – P. 359–363.
- Хлыбова С.В. Симпатическая активность по данным кардиоинтервалографии у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности //Рос. весник акуш.-гинеко. – № 1, Т. 7. – 2007. – С. 7–10.
- Sandman C.A., Davis E.P., Buss C., Glynn L.M. Prenatal Programming of Human Neurological Function International Journal of Peptides, Volume 2011.
- Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Pino F, Lagunas C. Circadian System and Melatonin Hormone: Risk Factors for Complications during Pregnancy. Obstet Gynecol Int. 2015: 802–825.
- Pike I.L. Maternal stress and fetal responses: evolutionary perspectives on preterm delivery. American Journal of Human Biology, 2005. – Vol. 17, no. 1, pp. 55–65.
- Ho J.T., Lewis J.G., O’Loughlin P. et al. Reduced maternal corticosteroid-binding globulin and cortisol levels in pre-eclampsia and gamete recipient pregnancies/ Clinical Endocrinology, vol. 66, no. 6, pp. 869–877, 2007.
- Crawford-Achour E., Martin M.S. Stress hormones in obstructive sleep apnea complications: the role of cortisol. Sleep Medicine 15 (2014) 3–4.
- Sandman C.A., Davis E.P., Buss C., Glynn L.M. Prenatal Programming of Human Neurological Function International Journal of Peptides, Volume 2011.
- Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS et al. Differential expression of the beta 2-adrenergic receptor by Th-1 and Th-2 clones: implications for cytokine production and B cell help.// J.Immunol. – 1997. – N 158. – P. 4200–4210.
- Fohr K.J., Mayerhofer M., Stazik K., Rudolf M., Rosenbusch B., Gratel M. Concerted action of human chorionic gonadotropin and norepinephrine on intracellular-free calcium in human granulosa-lutein cells: evidence for the presence of a functional alpha-adrenergic receptor // J.Clin.Endocrinol.Metab. – 1993. – N 76. – P. 367–373.

Статья поступила в редакцию 22.09.2015

Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии

В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва

Эффективная фармакотерапия. 35/2014

В статье представлен современный взгляд на проблему заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии у женщин. Хламидиоз является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Особенности течения заболеваний, ассоциированных с *Chlamydia trachomatis*, обуславливают внимание специалистов к проблеме осложнений и последствий данной инфекции. Отмечено, что внедрение скрининговых программ и высокочувствительных современных методов диагностики позволяет назначить своевременное и адекватное лечение и тем самым избежать негативного влияния на репродуктивное здоровье женщин, развития гинекологической и экстрагенитальной патологии и формирования различных клинических синдромов, в частности синдрома хронической тазовой боли и вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, хламидийная инфекция, скрининг, профилактика и лечение хламидиоза, антибактериальная терапия.

Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире до 100 млн человек заболевают урогенитальным хламидиозом. Распространенность хламидиоза различается в зависимости от территории. В 1990-х годах среди беременных в Европе частота заболеваемости составила от 2,7% в Италии до 8,0% в Исландии. В Южной Америке, по данным исследований, хламидиозом страдают 1,9% подростков в Чили и 2,1% беременных в Бразилии. В Азии у беременных уровень заболеваемости гораздо выше: до 17% в Индии и 26% в сельских районах Папуа–Новой Гвинеи. В Африке распространенность хламидиоза варьирует от 6% в Танзании до 13% в Кабо-Верде [1]. По данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения (2012 г.) в России за период с 2000 по 2011 г. зарегистрировано более 90 случаев урогенитального хламидиоза на 100 тыс. населения, что составляет около 20% в структуре всех инфекций, передаваемых половым путем.

Патогенез

Хламидии представляют собой грамотрицательные облигатные внутриклеточные микроорганизмы, относящиеся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydia*. Всего *Chlamydia trachomatis* имеет 18 сероваров, инфицирование которыми приводит к различным заболеваниям: серовары А, В, Ва, С – возбудители трахомы; D-K – урогенитального хламидиоза; L1, L2, L3 – венерической лимфогранулемы [2].

Развитие и течение хламидийной инфекции обусловлены состоянием организма, его иммунной системы, системы гомеостаза, а также свойствами возбудителя, который способен к длительной персистенции в организме хозяина.

Патофизиологические механизмы развития хламидийной инфекции на сегодняшний день изучены недостаточно. *Chlamydia* поражает клетки цилиндрического эпителия, причем девушки-подростки подвергаются особому

рisku инфицирования из-за присутствия переходной зоны между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием на влажной части шейки матки. Хламидии имеют уникальный двухфазный жизненный цикл, который адаптируется как к внутриклеточной, так и к внеклеточной среде. Формы существования хламидий включают в себя так называемые элементарные и ретикулярные (инициальные) тельца. Элементарные тельца – метаболически неактивные инфекционные частицы, функционально схожие со структурами типа спор [3]. Оказавшись внутри восприимчивой клетки-хозяина, элементарные тельца претерпевают ряд изменений: в них увеличивается количество рибосом и полирибосом, четко обнаруживается бактериальный нуклеоид, они увеличиваются в размере, появляются формы бинарного деления. Элементарные тельца, проходя стадию промежуточных телец через шесть – восемь часов после инфицирования клетки-хозяина, реорганизуются в метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы – ретикулярные тельца, обеспечивающие репродукцию микроба. Они делятся бинарно внутри образующейся эндосомы, которая представляет собой микроколонию и выявляется при использовании метода прямой иммунофлюоресценции как хламидийное включение. После периода роста и деления ретикулярные тельца подвергаются обратной трансформации через стадию промежуточных в элементарные тельца. Цикл развития считается завершенным после выхода из клетки инфекционных элементарных телец в результате лизиса клетки-хозяина, что позволяет элементарным тельцам вступать в новый жизненный цикл, распространяя инфекцию в еще не инфицированные клетки. При высвобождении хламидий из инфицированной клетки через узкий ободок цитоплазмы клетка может сохранять жизнеспособность. Этим можно объяснить бессимптомный характер течения инфекции [4]. Хламидии поглощаются моноцитами и распространяются в организме. Моноциты мигрируют в различные ткани (суставы, сосуды, область сердца) и становятся тканевыми макрофагами. Тканевые макрофаги могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких месяцев, обеспечивая при этом мощную антигенную стимуляцию иммунной системы, приводящую к образованию фиброзных гранулем в здоровой ткани. Хламидии или их фрагменты вызывают образование специфических антител независимо от того, определяется ли хламидийный антиген в воротах инфекции. Таким образом, *Chlamydia trachomatis* обладает способностью к персистенции, что подразумевает длительное существование хламидий без выраженного роста и размножения в состоянии равновесия с клеткой-хозяином. Доказано, что у хламидий в стадии персистенции наблюдается изменение в синтезе ключевых хламидийных антигенов: отмечается уменьшение продукции всех основных структурных компонентов, придающих особую прочность клеточной стенке [4]. На этом фоне идет непрерывный синтез белка теплового шока, который запускает вторичный иммунный ответ, что является важным моментом в иммунопатогенезе персистирующей инфекции и поддержании постоянной воспалительной реакции. Для лучшего понима-

Ињекционная ефективност в таблетках¹

при инфекциях
половой системы²



№1 в назначениях
антибиотиков³

Вильпрафен® джозамицин

Вильпрафен® – макролид,
активный в отношении
96–98% штаммов «атипичных»
возбудителей ИППП⁴⁻⁶



1. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен P.C. P.C. UA/4350/01/01 от 27.11.2013г.
3. По данным Аудита врачебных назначений RxTest за период с января 2012г по декабрь 2014 г. в назначениях пероральных форм антибактериальных средств системного применения J01 лидирует компания Астеллас, как в абсолютном числе назначений так и в долевым. ООО «Центр медико-фармацевтической информации и мониторинга».
4. Krausse R., et al. Clinical Microbiology and Infection. Accepted for publication (doi: 10.1111/1469-0691.2009.03155.x).
5. Messano GA et al. Ig Sanita Pubbl. 2011 Nov-Dec; 67 (6): 697–706.
6. Юрьев С.Ю. и соавт. Гинекология 2009; 11(4): 20-3.

Инструкция (информация для факівці) для медичного застосування препарату Вільпрафен® (Vilprafen®)
Склад: 1 таблетка містить джозаміцину 500 мг. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання:** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. Вільпрафен® також рекомендований для застосування пацієнтам з алергічними реакціями на пеніцилін. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату, виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза **для дорослих** становить 1-2 г (2-4 таблетки) за 2-3 прийоми. У тяжких випадках дозу можна збільшити до 3 г і більше. Рекомендована доза **для дітей віком від 5 років** становить 50 мг/кг маси тіла на день, розділена на кілька прийомів. Для досягнення чіткого дозування застосовують інші лікарські форми препарату. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують між прийомами їжі. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Відповідно до рекомендації ВООЗ щодо застосування антибіотиків, тривалість лікування стрептококових інфекцій становить не менше 10 днів. **Побічні реакції:** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у шлунку, нудота, дискомфорт у животі, блювота, діарея, стоматит, запор, втрата апетиту, псевдомембранозний коліт. З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк Квінке та анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобілярної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмінюється, холестатичними реакціями з помірним uszkodженням печінки; жовтяниця.

Представництво компанії «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, д.13, корп. 7В, оф. 41
Тел. +38 044 490-68-25

Інформація для спеціалістів здравоохоронення, розповсюджувана на спеціалізованих заходах.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ния этих клеточно-опосредованных иммунных реакций необходимо проведение дальнейших исследований [5]. Взаимодействие хламидий-инфицированных клеток с системой цитокинов также играет важную роль в патогенезе инфекций, вызванных представителями *Chlamydiales* [6–9]. Хламидии стимулируют синтез цитокинов эпителиальными клетками организма и взаимодействия с иммунной системой [10]. Инфекция клеточных линий эпителия шейки матки и толстой кишки индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкина-8, ростозависимого онкогена альфа, фактора, стимулирующего образование колоний гранулоцитами и макрофагами, интерлейкина-6 [11]. При хламидийной инфекции цитокиновый ответ эпителия имеет отсроченный (через 20–24 ч после инфицирования) и более продолжительный (длится в течение всего жизненного цикла хламидий) характер [12]. При инфицировании хламидиями эпителиальные клетки канала шейки матки высвобождают интерлейкин 1-альфа после лизиса инфицированных клеток, что усиливает воспалительный ответ путем стимулирования продукции дополнительных цитокинов соседними неинфицированными клетками. Таким образом, местный иммунитет слизистых оболочек играет ключевую роль в ответе хозяина на хламидийную инфекцию [11, 12].

Риск инфицирования

К факторам риска инфицирования *Chlamydia trachomatis* относятся молодой возраст, промискуитет, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе, пренебрежение барьерными методами контрацепции, наличие других инфекций, передаваемых половым путем, сочетание различных факторов [13, 15]. Пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем, находятся в группе повышенного риска по заражению еще одной инфекцией. Наиболее распространенным является сочетание хламидиоза и гонореи (у 40% женщин и 20% мужчин) [3].

В марте 2013 г. были опубликованы результаты португальского исследования, в котором была показана связь между хламидийной инфекцией и вирусом папилломы человека. Авторы выдвинули предположение, что наряду с вирусом папилломы человека в процессе развития рака шейки матки участвует и *Chlamydia trachomatis*. В исследовании оценивали корреляцию обнаружения вируса папилломы человека и хламидийной инфекции у молодых женщин. Образцы были получены путем самостоятельного сбора проб у молодых женщин (n=432, средний возраст 18,0±2,46 года) среди студенческого сообщества и проверены на наличие ДНК вируса папилломы человека и *Chlamydia trachomatis* с помощью метода полимеразной цепной реакции. При наличии *Chlamydia trachomatis* выявлен повышенный риск обнаружения вируса папилломы человека (отношение шансов (ОШ) 2,4, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-6,27, p<0,037). Самый высокий уровень инфицирования вирусом папилломы человека и *Chlamydia trachomatis* наблюдался в среднем в возрасте 20,6 года. Все случаи инфекции были обнаружены у пациенток, у которых при обследовании установлено отсутствие ранее симптомов заболеваний, передающихся половым путем. Результаты исследования показали причинно-следственную связь между вирусом папилломы человека и хламидийной инфекцией среди молодых женщин. Следовательно, хламидийная инфекция может быть predisposing фактором для последующего заражения вирусом папилломы человека и, наоборот, из-за схожих путей передачи инфекции. Тем не менее, роль *Chlamydia trachomatis* в сложном процессе канцерогенеза шейки матки остается не совсем ясной [15].

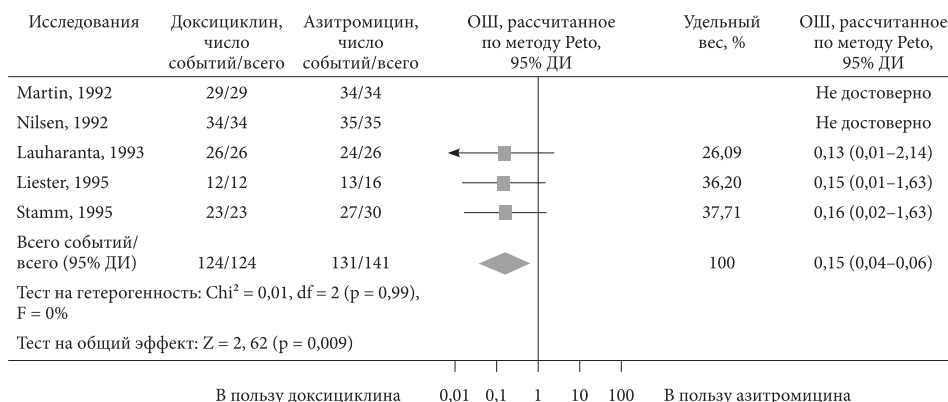
Клиническая картина и осложнения

Инкубационный период хламидийной инфекции составляет 1–3 нед. Клиническое течение заболевания имеет ряд особенностей. Около 50% случаев хламидийной инфекции у мужчин и 80% случаев у женщин протекает бессимптомно. В случае манифестных форм к наиболее частым и ранним проявлениям относят патологию шейки матки и уретриты, а также развитие разнообразных осложнений, приводящих к гинекологической и экстрагенитальной патологии и формированию различных клинических синдромов [16]. У женщин патологические изменения эпителия шейки матки при урогенитальном хламидиозе наблюдаются в 83,6% случаев. В структуре патологии шейки матки преобладают эндо- и эктоцервициты (30,3%), лейкоплакия (24,6%). При цитологическом исследовании определяются поражения как легкой, так и тяжелой степени: LSIL – 17%, HSIL – 4% [17]. Хламидии выявляют у 47% женщин с эктопией шейки матки, 8% женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, 18% с раком шейки матки [18]. Для хламидийного эндометрита характерно хроническое бессимптомное течение, сочетающееся с сальпингоофоритом, последующим формированием пельвиоперитонита (10%) и спаечного процесса в малом тазу [19]. Поражение эпителия маточных труб *Chlamydia trachomatis* приводит к нарушению микроциркуляции и эндотелиальному барьеру, потере клетками ворсинок, гипоксии, отеку тканей, усилению коллагенообразования и пролиферации фибробластов с образованием рубцовой ткани [20]. Ввиду образования рубцов и спаек в маточных трубах, перитубарной области, поражения эндо- и миометрия хламидийная инфекция может стать причиной синдрома хронической абдоминальной и тазовой боли у женщин (18,5%) [21]. Хламидийная инфекция в 20% случаев приводит к развитию ВЗОМТ, в 3% – к внематочной беременности, в 4% – к хронической тазовой боли, бесплодие развивается в 3% случаев, а осложнения беременности – в 2% [22–24]. Среди женщин с ВЗОМТ в 5–10% случаев развивается перигепатит (синдром Фитц-Хью-Куртиса) [3].

Вероятность развития трубного бесплодия при хламидиозе очень высока. После одного эпизода ВЗОМТ риск трубного бесплодия составляет 10%. Каждый последующий эпизод ВЗОМТ увеличивает этот риск до 20–40% [22]. Второе по частоте (после трубного бесплодия) осложнение этой инфекции – внематочная беременность. Перенесенная хламидийная инфекция в два-три раза повышает риск возникновения внематочной беременности, а по данным шведских ученых, в 14 раз [24, 25]. Анализ литературы за период с 2002 по 2012 г. показал, что данные о влиянии хламидийной инфекции на течение и исход беременности противоречивы. По одним данным, хламидиоз оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности [26]. Наиболее частыми осложнениями являются самопроизвольные выкидыши (13–85%), преждевременные роды (16%), несвоевременное излитие околоплодных вод (32%), хориоамнионит (0,2%), повышение частоты гнойно-септических осложнений в послеродовой период. Хламидиоз может приводить к внутриутробному инфицированию плода, инфицированию новорожденного, что является причиной повышения ante-, intra-, постнатальной младенческой смертности. По другим данным, связь хламидийной инфекции с неблагоприятными исходами беременности не доказана, кроме риска развития хламидийной инфекции у новорожденного (конъюнктивит, пневмония) [27].

Опасность для плода представляет инфицирование во время родов (до 40%). У 35–50% новорожденных, матери которых заражены *Chlamydia trachomatis*, развивается хламидийный конъюнктивит (в пять раз чаще гонококкового), у 11–20% – пневмония. Основными формами проявления хламидийной инфекции у новорожденных являются

ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП



Микробиологическая эффективность по показателю эрадикации *Chlamydia trachomatis* на четвертой неделе терапии

конъюнктивит, пневмония, энцефалопатия, генерализованная форма с поражением легких, сердца, печени, пищеварительного тракта [28]. Во многих развитых странах мира (Германии, Швеции, США, Италии и др.) при организации мероприятий, направленных на снижение репродуктивных осложнений, основной акцент сделан на скрининге групп с наибольшим риском инфицирования хламидиями, который существенно снижает вероятность развития осложнений [23]. Скрининг проводится в популяции молодых людей в возрасте 15–25 лет, так как их поведение и физиологические особенности способствуют высокой восприимчивости к хламидийной инфекции [13, 14]. Кроме того, скрининг показан всем пациенткам с клинической симптоматикой хламидиоза, женщинам, партнерам которых был установлен диагноз «хламидиоз», при смене полового партнера без использования методов барьерной контрацепции, беременным и всем пациенткам перед хирургическими вмешательствами и экстракорпоральным оплодотворением.

Диагностика

В Австралии был проведен систематический обзор различных скрининговых стратегий на дому, направленных на выявление хламидиоза и гонореи. Во всех программах пациентам по почте высылали набор для самостоятельного забора проб. В зависимости от конкретной программы приглашение на прием или высылали сразу вместе с набором, или после того, как пациент отправил пробу, или не высылали вовсе. В обзор были также включены и другие многокомпонентные скрининговые стратегии. Этот систематический обзор показал, что самостоятельный сбор образцов является приемлемым методом скрининга на хламидиоз и гонорею. Таким образом, оценка экономической эффективности крупномасштабных программ скрининга на дому является оправданной в реальной ситуации. Наборы и стратегии сбора образцов, их потенциальное влияние на результаты должны быть тщательно продуманы. Авторы настоятельно рекомендуют проведение пилотной программы в одном регионе для оценки целесообразности скрининговой программы, прежде чем приступать к масштабному внедрению. Текущую оценку результатов и последующее изменение стратегии следует рассматривать в целях повышения эффективности программ скрининга [29].

Несмотря на серьезность проблемы, в России скрининг на наличие хламидийной инфекции не проводится даже у беременных.

Для диагностики хламидийной инфекции рекомендовано использовать только методы амплификации нуклеиновых кислот с праймерами ко всем известным генетическим вариантам *Chlamydia trachomatis*. В качестве образцов для исследования на *Chlamydia trachomatis* предпочтительным матери-

алом у мужчин является первая порция мочи, у женщин – мазок из влагалища. Исследование спермы не рекомендуется. Серологическая диагностика является обоснованной только при подозрении на тяжелые инфекции, вызываемые *Chlamydia trachomatis* (венерическая лимфогранулема, пневмония новорожденных), когда применение методов амплификации нуклеиновых кислот либо невозможно, либо ненадежно [15]. Одним из самых важных факторов контроля хламидийной инфекции является как можно более раннее обнаружение и лечение инфекции до возникновения осложнений.

Лечение

Лечение урогенитального хламидиоза следует назначать с учетом давности заболевания, клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений. Половой партнер подлежит обследованию и лечению даже при отсутствии у него возбудителя [15]. Рекомендуемые схемы лечения неосложненной хламидийной инфекции:

- азитромицин 1 г однократно;
- доксициклин 100 мг два раза в сутки в течение семи дней;
- джозамицин 500 мг три раза в сутки в течение семи дней.

Альтернативные лекарственные средства (курс лечения – семь дней):

- левофлоксацин 200 мг два раза в сутки;
- офлоксацин 300 мг два раза в сутки;
- эритромицин 500 мг четыре раза в сутки (основание) или 800 мг два раза в сутки (этилсукцинат);
- курс другого макролида в соответствующей дозе: кларитромицин 250 мг два раза в сутки или 500 мг один раз в сутки; рокситромицин 150 мг два раза в сутки.

Доксициклин и азитромицин являются препаратами первой линии терапии, поскольку мета-анализ исследований показал сходную и достаточно высокую их эффективность при лечении больных с хламидийной инфекцией. Обобщенные результаты этого исследования продемонстрировали высокую эффективность указанных препаратов как у женщин с хламидийной инфекцией, так и у мужчин с негонококковыми уретритами. Было отмечено, что при хламидийной инфекции доксициклин, применяемый по схеме 0,1 г два раза в сутки в течение семи дней, достоверно превосходит азитромицин (1 г однократно). У пациентов, получавших доксициклин, достоверно чаще отмечалась эрадикация *Chlamydia trachomatis* на четвертой неделе терапии по сравнению с пациентами, получающими азитромицин (100% и 92,5% соответственно). ОШ, рассчитанное по методу Peto для этого показателя, составило 0,15 (95% ДИ 0,04–0,69, $p=0,009$) (рисунок) [1].

При выборе препаратов для лечения хламидийной инфекции во время беременности важно учитывать их возмож-

ное побочное действие на развитие плода и исход беременности. Европейские рекомендации по диагностике и лечению инфекций, передаваемых половым путем (IUSTI), препаратами выбора для лечения хламидийной инфекции во время беременности считают:

- азитромицин 1 г однократно;
- джозамицин 500–1000 мг два раза в сутки в течение семи дней или амоксициллин 500 мг четыре раза в сутки в течение семи дней.

Джозамицин включен в Европейские и Российские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных [28, 30]. Результаты исследований, выполненных российскими авторами [18, 22], выявили высокую эффективность джозамицина во время беременности (90–100%). Препарат показал себя безопасным у данной группы пациенток, вследствие чего может быть рекомендован для лечения беременных с хламидийной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рафальский В.В., Королев С.А. Сравнение эффективности доксицилина и азитромицина при хламидийном уретрите у мужчин: мета-анализ рандомизированных исследований // *Consilium medicum*. 2008. – № 4. – С. 89–93.
2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: клинические рекомендации. – М.: Деловой экспресс, 2012.
3. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Struble K., Jackson R.L., Tolan Jr.R.W. et al. Chlamydial genitourinary infections // www.emedicine.medscape.com/article/214823-overview.
5. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Srivastava P., Jha R., Bas S. et al. In infertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected sites release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat-shock-protein stimulation than fertile women // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 20.
7. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Монтар Т.С. и др. Взаимосвязь активности синтеза цитокинов (гамма-интерферона, интерлейкина-10) и HLA-фенотипа у больных с хроническим мочеполювым хламидиозом // *Украинский журнал дерматологов, венерологов, косметологов*, 2002. – № 2. – С. 57–60.
8. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Руденко А.В. и др. Девиация функциональной активности Т-хелперов I и II типов как фактор иммунопатогенеза хронического урогенитального хламидиоза // *Int. J. Immunorehabilitation*, 2000. – № 2. – С. 95–101.
9. Fitzpatrick D.R., Wie J., Webb D. et al. Preferential binding of Chlamydia trachomatis to subsets of human lymphocytes and induction of interleukin-6 and interferon-gamma // *Immunol. Cell Biol.*, 1991. – Vol. 69, Pt. 5. – P. 337–348.
10. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Роль цитокина в патогенезе хламидиоза // *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*, 2004. – № 1. – С. 53–59.
11. Silva J., Cerqueira F., Ribeiro J. et al. Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study // *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2013. – Vol. 288, № 3. – P. 627–633.
12. Rasmussen S.J., Eckmann L., Quayle A.J. et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis // *J. Clin. Invest.*, 1997. – Vol. 99, № 1. – P. 77–87.
13. Low N. Publication of report on chlamydia control activities in Europe // *Euro Surveill*, 2008. – Vol. 13, № 28. – P. ii18924.
14. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf.
15. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // *MMWR Recomm. Rep.* 2010. – Vol. 59, RR-12. – P. 1–110.
16. Устюжанина Л.А., Прилепская В.Н. Патология шейки матки при хламидийной инфекции. Возможность комплексной терапии // *Акушерство и гинекология*, 2000. – № 5. – С. 53–56.
17. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Урогенитальный хламидиоз. Брошюра практического врача акушера-гинеколога. – М.: Медицина, 2005.
18. Буданов П.В. Актуальные проблемы лечения беременных с рецидивирующей хламидийной инфекцией // *Лечащий врач*, 2007: 78–80.
19. Vaczynska A., Funch P., Fedder J. et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection with Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis in vitro organ culture study // *Hum. Reprod.* 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 968–979.
20. Robinson A.J., Rogstad K. Adolescence: a time of risk taking // *Sex. Transm. Infect.* 2002. – Vol. 78, № 5. – P. 314–315.
21. Bakken I.J., Nordb S.A., Skjeldestad F.E. Chlamydia trachomatis testing patterns and prevalence of genital chlamydial infection among young men and women in central Norway 1990–2003: a population-based registry study // *Sex. Transm. Dis.* 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 26–30.
22. Савичева А.М. Вильпрафен (джозамицин) в терапии урогенитальной хламидийной инфекции // *Вестник дерматологии и венерологии*, 2004; (2): 62–65.
23. Гомберг М.А., Гушин А.И. Хламидийная инфекция в современной гинекологии: основные аспекты профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза // *Гинекология*. – 2012. – № 4. – С. 19–22.
24. Paavonen J., Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction // *Hum. Reprod. Update*. 1999. – Vol. 5, № 5. – P. 433–447.
25. Infertility Prevention Program, USA // www.cdc.gov/std/infertility/ipp-archive.htm.
26. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 70–76.
27. Fiest A., Sydler T., Gebbers S.S. et al. No association of Chlamydia with abortion // *J. Soc. Med.* 1999. – Vol. 92, № 5. – P. 237–238.
28. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // *Int. J. STD AIDS*. 2010. – Vol. 21, № 11. – P. 729–737.
29. Ollendorff A.T. Cervicitis // www.emedicine.medscape.com/article/253402-overview#a0101.
30. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Sex. Transm. Dis.* 2002. – Vol. 29, № 9. – P. 497–502.

ВЫВОДЫ

В настоящее время актуальными проблемами репродуктивного здоровья, связанными с заболеваемостью хламидийной инфекцией, являются:

- изучение эпидемиологических особенностей хламидийной инфекции;
- ретроспективный анализ результатов лечения у пациентов различных групп;
- внедрение диагностических методов амплификации нуклеиновых кислот в повседневную клиническую практику;
- акцент на ранней диагностике и профилактике осложнений;
- разработка алгоритма дифференцированного лечения, протоколов и стандартов, направленных в первую очередь на сохранение репродуктивного здоровья женщины.

Клинический взгляд на гиперплазию и интраэпителиальную неоплазию эндометрия – молекулярно-генетические механизмы у пациенток климактерического возраста

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, А.А. Бондаренко¹, Ю.И. Гужевская²

¹Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

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

Данная статья посвящена современным аспектам гиперплазии эндометрия (ГЭ) – патогенезу, диагностике и тактике лечения. В работе охарактеризованы различные аспекты, касающиеся проблемы гиперпластических и неопластических процессов эндометрия у женщин климактерического возраста.

Представлены результаты исследований по факторам риска, диагностике ГЭ, включая применение молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов исследования.

Ключевые слова: иммуногистохимия, гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная неоплазия эндометрия.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ) занимают особое место в клинической гинекологии, являясь одной из наиболее частых причин маточных кровотечений в климактерический период. Изучение патогенеза различных форм ГЭ, эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (ЭИН) у женщин в период климактерия продемонстрировано в работе Т. Wright и соавторов [13], что обусловлено высокой частотой рецидивирования процесса и возможностью малигнизации, которая происходит в 29% случаев.

В настоящее время нет единого мнения относительно критериев оценки выраженности гиперпластических изменений эндометрия и терминологии, обозначающей формы ГЭ и ЭИН. С. Mutter [12] впервые в 2000 г. определил понятие ЭИН как предраковый процесс с высоким риском малигнизации до 30%. Верификация патологического процесса в эндометрии по данным исследования соскобов может быть неточной, это связано с тем, что в соскоб попадает, как правило, функциональный слой, тогда как основные изменения могут локализоваться в базальном эндометрии.

В проведенных клинических исследованиях Н. Kurosowa и соавторы (2012) [35] отметили, что у 40% оперированных пациенток в базальной части эндометрия обнаружена эндометриодная аденокарцинома (ЭАК), тогда как в функциональном слое имелась комплексная гиперплазия эндометрия (КГЭ) или атипическая гиперплазия эндометрия (ГЭ).

Исследователи [12] рассматривают ГЭ и ЭИН как гормонально зависимые предраковые процессы, характеризующиеся морфологическими перестройками и накоплением молекулярно-генетических изменений в клетках, обладающих риском развития рака эндометрия. Авторы [12] указывают, что диагностика ЭИН необходима для современного проведения лечения.

Значительную роль в патогенезе ГЭ G. Chernuha, V. Smetnik [9] отводят нарушениям гормональной рецепции ткани эндометрия. Установлено, что чувствительность эндометрия к стероидам регулируют специфические цитоплазматические и ядерные рецепторы. Свободные фракции по-

ловых стероидов путем диффузии поступают в гормончувствительную клетку, где взаимодействуют со специфическими лигандсвязывающими доменами рецепторов. Рецептор, активированный лигандом (эстрадиолом, прогестероном), взаимодействует со специфическими участками ДНК в промоторной зоне генов, ответственных за гормональный ответ, что приводит к продукции мРНК. Следовательно, гормон модулирует функциональную активность клетки.

I. Sidorova и соавторы (2010) [14] сообщают, что нарушение концентрации и чувствительности рецепторов эндометрия к действию половых стероидов и неполноценность циклических превращений, даже при адекватном уровне секреции гормонов, зачастую обусловлено хроническим воспалением и приводит к ГЭ.

Результаты исследования Н. Sun и соавторов [15] свидетельствуют, что в процесс канцерогенеза вовлекаются многочисленные генетические структуры, основными из которых являются три группы генов: онкогены (протоонкогены), гены – супрессоры опухолевого роста (антионкогены) и гены-модуляторы.

В своих исследованиях А. Asaturova [16] проиллюстрировал роль гена супрессора опухолевого роста РТЕН в прогнозе ГЭ. Автор установил, что в случае атипической ГЭ экспрессия РТЕН снижена, по сравнению с другими вариантами ГЭ. Достоверные различия в проценте эндометриальных желез, экспрессирующих РТЕН, и интенсивности его экспрессии позволили рекомендовать данный маркер в качестве одного из основных для верификации ГЭ. А также была установлена важная особенность экспрессии РТЕН при аденокарциноме эндометрия. В отличие от ГЭ, при которой экспрессия РТЕН обнаруживается преимущественно в ядрах клеток, при аденокарциноме эндометрия она отмечается в цитоплазме. Затем исследователи [16], в тех случаях, где была диагностирована простая и сложная ГЭ без атипии, выявили высокую экспрессию РТЕН.

Представляет интерес еще одно исследование В. Bantysh (2011) [17], в котором выявлено существование двух иммунофенотипов высокодифференцированной ЭАК: РТЕН-негативная ЭАК, характеризующихся почти полным отсутствием РТЕН-позитивных клеток в эпителии желез и строме опухоли, РТЕН – в эпителии желез и строме опухоли и РТЕН-позитивная ЭАК, при которой в новообразовании сохранены эпителиальные и стромальные РТЕН-позитивные клетки; это приводит к разному фенотипу ЭАК.

Исследователь [17] информирует, что сопоставление содержания РТЕН-позитивных клеток в эндометрии при комплексной ГЭ и при РТЕН-позитивной ЭАК дало основание полагать, что РТЕН-позитивный рак эндометрия может развиваться из атипической ГЭ, минуя ЭИН.

Представляет интерес работа F. Gnanes и соавторов [18] – изучение роли онкомаркера эзрина – белка, который принадлежит семейству трансмембранных гликопротеинов, ответственных за межклеточное взаимодействие между эпителиальными клетками, эпителиальными и стромальными клетками и является маркером развития опухоли, инвазии и метастазирования.

В публикациях [10] имеются данные, что при иммуногистохимическом исследовании эзрин обнаруживается в мембране метастатических раковых клеток, но в то же время эзрин в основном распределяется в цитоплазме большинства раковых клеток и в некоторых клетках эндометриальной гиперплазии.

Как указывает автор [10], эзрин специфически выражен в аденокарциноме и в случаях ГПЭ. Экспрессия эзрина значительно выше при атипической гиперплазии по сравнению с нормальным эндометрием, простой и комплексной гиперплазией. Кроме того, экспрессия эзрина в метастатических поражениях, по данным исследователя [10], выше по сравнению с первичным опухолевым поражением эндометрия.

R. Sagindykova, S. Askolskaya, E. Kogan и соавторы [11] информируют, что одним из маркеров диагностики опухолевого процесса является E-кадгерин (эпителиальный кадгерин; кадгерин-1, 1-го типа, CDH1, CD324) – мембранный блок, гликопротеин из семейства кадгеринов, продукт гена CDH1. E-кадгерин вместе с N- и P-кадгеринами относятся к 1-му типу кадгеринов, кальцийзависимым белкам клеточной адгезии. Они вовлечены в гомофильные взаимодействия, образуя межклеточные контакты. E-кадгерин вовлечен в механизмы регуляции межклеточной адгезии, клеточной подвижности и пролиферации эпителиальных клеток, имеет потенциальную супрессорную роль в клеточной инвазивности, является лигандом для интегринового рецептора альфа-E/бета-7 ($\alpha E/\beta 7$).

A. Buda, M. Pignatelli [19] сообщают, что домен E-кадгерина CTGF2 стимулируют неамилоидную деградацию предшественника амилоида- β (APP) и ингибирует образование продуктов C99 и C83. В связи с чем изучение и оценка экспрессии E-кадгерина при гиперпластических и неопластических процессах эндометрия, а также при нормальном состоянии эндометрия являются актуальными. В этом плане одним из актуальных исследований является работа E. Carico и соавторов (2010) [1], в которой определяли, происходит ли модуляция экспрессии молекул клеточной адгезии при неопластических изменениях эпителиях эндометрия.

Из ряда публикаций [1,20] видно, что в нормальном эндометрии (пролиферативный, секреторный и атрофический эндометрий) была выявлена исключительно однородная реактивность E-кадгерина и α -катенина; в отобранных биопсийных материалах в случае простой ГПЭ обнаружены одинаковые позитивные E-кадгерин и α -катенин, в то же время в отобранных образцах атипической ГЭ не было зарегистрировано доказательств гомогенной экспрессии E-кадгерина или α -катенина; при аденокарциноме экспрессия гомогенного E-кадгерина не обнаружена. **Авторы [1, 20], основываясь на результатах проведенных исследований, считают, что молекулы клеточной адгезии, такие, как α -катенин и E-кадгерин, могут быть важными маркерами диагностики опухолевого процесса.**

Изменения в клеточной адгезии являются одними из отличительных характеристик злокачественной опухоли, включая нарушения в экспрессии и распределении молекул адгезии [1, 20].

E. Van Aken и соавторы [21] в этом исследовании сообщают о снижении экспрессии E-кадгерина, белка, необходимого для создания межклеточных контактов, было выявлено в значительной степени в опухолевых процессах различного эпителиального происхождения.

Комплекс E-кадгерин и β -катенин играют особую роль в клеточной адгезии эпителиальной клетки и в архитектонике ткани. Но тем не менее, экспрессия и корреляция E-кадгерина и β -катенина в нормальных и злокачественных тканях эндометрия недостаточно ясна [2].

В работе H. Shih и соавторы [2] иллюстрируют aberrantную экспрессию β -катенина в случаях рака эндометрия. Так, в нормальном эндометрии экспрессия комплекса E-кадгерина и цитоплазматического β -катенина в железистых клетках преобладала в пролиферативной фазе и уменьшалась в секреторной фазе. А в случаях рака эндометрия экспрессия E-кадгерина и цитоплазматического β -катенина уменьшилась по сравнению с показателями экспрессии в железистых клетках нормального эндометрия. Экспрессия комплекса E-кадгерина и цитоплазматического β -катенина была склонна к уменьшению при гистологически высокодифференцированных опухолях по сравнению с низкодифференцированными опухолями. Экспрессию β -катенина регистрировали в ядре железистых клеток в позднюю пролиферативную и раннюю секреторную фазу так же, как при высокодифференцированном раке эндометрия.

Необходимо акцентировать внимание врача на интересном факте, что экспрессия ядерного β -катенина была связана с потерей E-кадгерина в нормальных и раковых клетках, которая свидетельствует об обратной корреляционной зависимости между опухолевыми маркерами. На основании цикличности экспрессии E-кадгерина и β -катенина в нормальном эндометрии можно предположить, что адгезивный комплекс может принимать участие в сохранении архитектоники слизистой оболочки матки. А также обнаружение ядерного β -катенина связано с потерей экспрессии E-кадгерина, что может быть связано с началом агрессивного роста особенно в высокодифференцированных опухолях [2].

Авторы [2] в настоящем исследовании достоверно проиллюстрировали, что цитоплазматическая экспрессия E-кадгерина в железистых клетках эндометрия происходила в основном в пролиферативной фазе и уменьшалась в секреторную. А также экспрессия E-кадгерина наблюдалась и в функциональном, и в базальном слое, но с преобладанием все же в базальном слое. Экспрессия цитоплазматического β -катенина в железистых клетках больше вырисовывалась в пролиферативную фазу по сравнению с секреторной фазой. Уменьшение экспрессии цитоплазматического β -катенина и экспрессия E-кадгерина при высокодифференцированных опухолях предполагает, что межклеточные связи раковых клеток менее прочны, что предопределяет негативный прогноз. Исследователи [2] считают, что, напротив, экспрессии ядерного β -катенина имеет тенденцию к увеличению в гистологически высокодифференцированных опухолях.

В последние годы в публикациях появилось актуальное исследование Y. Yoshizawa и соавторов (2011) [22], в котором изучали гепатоцитарный фактор роста (HGF) при ГПЭ, в которой установлено, что HGF играет важную роль в регуляции восстановления ткани и участвует в этом процессе благодаря своим антиапоптотическим и пролиферативным свойствам.

Авторы в данном исследовании выявили, что цитоксигеназа-2 является активаторным ферментом в биосинтезе простагландинов и, кроме того, играет особую роль в активации роста клеток. А также акцентировано, что HGF значительно подавляет апоптоз, возможно, посредством положительной регуляции экспрессии COX-2 в линии раковых клеток эндометрия RL 95-2.

Авторам полученные данные позволили предположить, что HGF обладает хемотаксическим действием и вызывает клеточную инфильтрацию через P13k/Akt путь. HGF, кроме того, повышает экспрессию гена COX-2 в раковых клетках эндометрия.

В 1998 г. ученые S. Wagatsuma, R. Konno [23] провели исследование для оценки значения HGF и c-Met в прогнозировании рака эндометрия. Для оценки ангиогенеза опухоли в микрососудах в пределах первичного рака эндометрия определяется фактор Виллебранда (VWF) с помощью иммуногистохимического окрашивания эндотелиальных клеток.

Авторы подсчитывали микрососуды неоваскуляризации в самых интенсивных участках HGF и c-Met были определены с помощью специфических антител. Характер ангиогенеза образования, экспрессия HGF и c-Met коррелировали с прогрессированием эндометриальной карциномы.

Огромное количество микрососудов, повышенный уровень экспрессии c-Met коррелировали с наличием III и IV клинической стадии заболевания и более коротким сроком жизни женщины, а гистологически соответствовали III степени с поражением лимфатических узлов. Исследователи устанавливали с помощью полуколичественного анализа связь между экспрессией HGF и III и IV клинической стадией.

Несмотря на то что HGF влияет на прогрессирование рака эндометрия, его экспрессия в раковых клетках незначительна, тем самым можно предположить, что HGF в основном выступает в качестве паракринного фактора в случае рака эндометрия [11].

В своей работе K. Nakamura, A. Hongo и соавторы [8] исследовали биологические функции ингибиторов активатора фактора роста гепатоцита (HAI-1 и HAI-2), используя KLE и HEC-251 линии раковых клеток эндометрия. В процессе исследования установили, что HAI-1 и HAI-2 могут подавлять пролиферацию клеток, миграцию и клеточную инвазию путем инактивации фермента матриптазы и экспрессии гепсина. Уровни HAI-1 и экспрессии HAI-2 были значительно снижены в образцах рака эндометрия по сравнению с образцами здоровых тканей эндометрия.

В этом исследовании авторы [8] показали, что сниженная экспрессия HAI-1 и HAI-2 считались важнейшими показателями для неудовлетворительного прогноза по сравнению с высокими величинами экспрессии HAI-1 и HAI-2 в здоровых тканях эндометрия. **Данные результаты демонстрируют, что HAI-1 и HAI-2 можно рассматривать в качестве благоприятных маркеров прогноза для рака эндометрия.**

Представляют интерес исследования E. Kogan, S. Askolskaya и соавторов [30], которые изучали нарушение экспрессии β -катенина, E-кадгерина и эзрина при различных формах ГЭ, ЭИН и высокодифференцированной ЭАК.

Обследованы 45 пациенток: I группа – пациентки с простой ГЭ (ПГЭ) (n=12), II группа – с КГЭ без атипии (n=9), III группа – с КГЭ с атипией (КАГЭ) (n=5), IV группа – с ЭИН (n=5), V группа – с высокодифференцированной ЭАК (n=4). Контрольную группу составили 10 пациенток с пролиферативным эндометрием. Иммуногистохимически оценивали экспрессию Ki-67, PTEN, β -катенина, E-кадгерина и эзрина.

На основании проведенных исследований авторы пришли к заключению, что молекулярные и морфологические особенности КАГЭ и ЭИН во многом стереотипны, включая потерю мембранной локализации β -катенина, E-кадгерина и эзрина от ПГЭ до ЭАК, но отличаются по уровню экспрессии генов β -катенина, E-кадгерина и эзрина в цитоплазме эпителиальных клеток ЭАК, а также по экспрессии PTEN. Снижение уровня экспрессии мембранного E-кадгерина, β -катенина и эзрина в ЭАК может быть связано с процессом эпителиально-мезенхимальной трансформации, лежащей в основе готовности к инвазивному росту при ЭИН и самого инвазивного роста при ЭАК. Полученные результаты клинико-анамнестических, диагностических и иммуногистохимических исследований в приведенных группах больных могут обосновать дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных с различными формами ГЭ, ЭИН и ЭАК.

Эпинаследственные перестройки

Важную роль в процессе канцерогенеза играют эпинаследственные перестройки: метилирование генов, ацитилирование белков и микро-РНК (wiRNA). Как отмечает в своих исследованиях F. Edris [24], участие аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста, таких, как CDH1, P21, WAF-1 и, особенно CD44, в развитии ГПЭ.

A. Somasunderam и соавт.оры [25] сообщают, что CD44 принадлежит к семейству трансмембранных гликопротеинов, ответственных за межклеточное взаимодействие между эпителиальными клетками, и является рецептором гиалуриновой кислоты. **В случае отсутствия экспрессии в результате метилирования гена CD44 часто обнаруживается в различных типах злокачественных опухолей на самых ранних стадиях канцерогенеза.**

Исследователи J. Zhou и соавторы [26] указывают, что гиперметилирование CD44 обнаружено при локализованном и метастатическом раке предстательной железы, независимо от стадии и степени дифференцировки и, кроме того, при раке грудной железы, нейробластоме и различных вариантах лимфом.

J. Park и соавторы [7] информируют, что отсутствие метилирования CDH1, в том числе в случаях атипического ГПЭ, а также связи между снижением экспрессии E-кадгерина и развитием инвазивных форм аденокарциномы эндометрия описаны в литературе.

В многократно проведенных исследованиях Y. Xu и соавторов (2013) [27] установили, что немаловажное участие в опухолевом процессе принимает wiRNA, относящиеся к посттранскрипционным ингибиторам регуляции экспрессии генов, которые непосредственно связываются с комплементарными wiRNA и являются ключевыми факторами, определяющими прогрессирование рака.

В другом проведенном исследовании демонстрируется роль wiRNA-503 генов опухолевых супрессоров в развитии эндотелиальной аденокарциномы.

При сложной атипической ГПЭ и аденокарциноме уровень экспрессии wiRNA-503 снижен по сравнению с нормальным эндометрием.

Авторы [27] отмечают, что относительно высокий уровень wiRNA-503 в тканях рака эндометрия свидетельствует о более длительном времени выживания пациентов с аденокарциномой.

Целесообразно отметить, что wiRNA-503 играет роль опухолевого супрессора, направляя клеточное кодирование цикл-связанного онкогена-циклина DI (CCND1).

Исследователи [27] также информируют, что неправильная супрессия wiRNA-503 приводит к увеличению уровня CCND1, что может вызывать развитие канцерогенеза и прогрессирование аденокарциномы.

Лечение

Вопросы терапии гиперпластических процессов до настоящего времени остаются актуальными и дискуссионными в выборе метода лечения ГПЭ у пациенток климактерического возраста. Это вызвано тем, что в данном возрасте имеются сочетание гинекологических заболеваний и увеличивается частота экстрагенитальной патологии.

В работе V. Densmore и соавторов [3] установлено, что данные факторы могут являться как причиной высокого процента неэффективности гормональной терапии и рецидива ГПЭ, так и противопоказанием к назначению гормонов.

Основной гормональной терапией гиперпластических процессов эндометрия в климактерический период является подавление эстрогенов и мейотической активности эндометриальных клеток: прогестагены (производные норстероидов и прогестерона), стероидные антиандрогены, антигонадотропины и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов.

Исследователи [3, 28] считают, что выбор типа и режима

терапии определяется формой ГПЭ, возрастом женщины, клинико-патогенетическим вариантом ГПЭ, характером течения заболевания (количество рецидивов), наличием пролиферативного процесса в миометрии (миома матки, аденомиоз); сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Еще в 1998 г. G. Gray [29] в своей работе описал ожирение как хроническое нарушение обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном образе жизни, имеющее ряд осложнений и обладающее высокой частотой рецидивов после окончания курса лечения. Поэтому эта патология играет особую роль в патогенезе ГПЭ, который является источником внегонадной конверсии андрогенов в эстрогены. Кроме того, в зависимости от степени ожирения возможно применение медикаментозной коррекции массы тела препаратами центрального действия (сибутрамин – 10–15 мг/сут) и периферического воздействия (ксеникал – 120 мг) [11].

Согласно исследованиям ряда авторов [9, 10, 19, 29] независимо от метаболических особенностей и морфофункционального состояния яичников для терапии пациенток, страдающих ГПЭ, можно использовать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (диферелин, золадекс и другие). В клинической практике для профилактики устранения отрицательного действия гормональных препаратов на гемореологические свойства крови и гепатобилиарную систему пациенткам, получающим гормональное лечение, назначают дезагреганты, гепатопротекторы и иммуномодуляторы.

По данным ряда публикаций [4, 9, 22], достаточно часто регистрируют случаи резистентности к гормональной терапии, неполного или кратковременного эффекта от лечения, возникновения рецидивов ГЭЭ, которое колеблется от 2,5% до 59%. Исследователи, занимающиеся данной проблемой [4, 5, 6, 28], сообщают, что частые выскабливания стенок матки могут привести к локальному повреждению рецепторного аппарата эндометрия и, как следствие, к ухудшению результатов гормонального лечения.

Неэффективность лечения, более частые рецидивы и прогрессирование патологического процесса диктуют необходимость своевременной хирургической коррекции, особенно в тех случаях, когда отсутствуют точные представления о причинных факторах ГПЭ и в ряде других случаев. При наличии противопоказаний и непреодолимых побочных эффектов гормональной терапии существует необходимость расширения показаний к радикальному хирургическому лечению ГПЭ, в первую очередь у пациенток старше 45 лет.

Наши отечественные и зарубежные ученые [4–6] считают, что радикальное хирургическое вмешательство определяется морфологической формой ГПЭ, наличием сопутствующей патологии внутренних органов. К возможным вариантам радикальной операции относят экстирпацию матки без придатков и с придатками.

Клінічний погляд на гіперплазію й інтраепітеліальну неоплазію ендометрія – молекулярно-генетичні механізми у пациенток клімактеричного віку
П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, А.О. Бондаренко, Ю.І. Гужевська

Дана стаття присвячена сучасним аспектам гіперплазії ендометрія (ГЕ) – патогенезу, діагностиці та тактиці лікування. У роботі охарактеризовані різні аспекти, що стосуються проблеми гіперпластичних і неопластичних процесів ендометрія у жінок клімактеричного віку.

Представлені результати досліджень за факторами ризику, діагностикою ГЕ, включаючи застосування молекулярно-генетичних та імуногістохімічних методів дослідження.

Ключові слова: імуногістохімія, гіперплазія ендометрія, інтраепітеліальна неоплазія ендометрія.

V. Zarogozhan и соавторы, Y. Bohman, С. Chernuha и соавторы [4, 6, 9] информируют, что гистерэктомия является операцией выбора у пациенток с рецидивирующими ГПЭ после консервативной терапии, морфологически верифицированным предраком эндометрия в сочетании с факторами риска малигнизации, сочетанной патологией внутренних органов у пациенток климактерического возраста.

F. Edris и соавторы [24] в проведенных исследованиях отмечают, что противопоказанием для выполнения радикальной операции служат соматические заболевания, значительно повышающие риск анестезиологического пособия и послеоперационных осложнений. В данной ситуации в тех случаях, когда имеются противопоказания к гормональной терапии у пациенток климактерического возраста, исследователи [31] предлагают рассмотреть возможность проведения деструкции эндометрия с помощью различных физических и химических факторов.

R. Lasmaг и соавторы [32] сообщают о хороших результатах использования абляции у пациенток с ГПЭ без атипии. Как сообщает R. Garгу и соавторы [33], изучив многочисленные исследования, выявлены преимущества и огромная эффективность такого метода лечения. Но в то же время автор отмечает, что при лазерной абляции отсутствует материал для последующего морфологического исследования, что нежелательно в связи с описанными фактами выявления аденокарциномы после резектоскопической абляции по результатам гистологического исследования резецированных участков слизистой оболочки матки.

В литературе опубликовано множество исследований с описаниями минимальных инвазивных процедур по абляции эндометрия, одна из них, по мнению В. Busund и соавторов [34], призвана заменить традиционные методы гистероскопической абляции эндометрия. В настоящее время имеется арсенал альтернативных методов терапии ГПЭ у женщин климактерического возраста. Поэтому практическому врачу нужны четкие критерии, определяющие риск рецидивирования и малигнизации ГПЭ, которые позволят оценить необходимость целенаправленного своевременного выполнения радикального хирургического лечения. В этом плане в литературе приведены клинические результаты, которые подтверждают, что при морфологическом диагнозе комплексной гиперплазии с атипией по функциональному слою в базальном слое обнаруживается аденокарцинома при гистероскопии [11].

В заключение следует отметить, что перспективными направлениями в изучении маркеров опухолевого процесса, таких, как ген супрессора РТЕН, молекулы клеточной адгезии – эзрин, Е-кадгерин, β-катенин, гепатоцитарный фактор роста, маркер пролиферации Ki-67 обеспечит комплексный клинико-морфологический подход с исследованием генетических, эпинаследственных и молекулярных механизмов в прогнозировании развития гиперпластических и неопластических процессов, и кроме того, раковых заболеваний эндометрия.

Clinical view of the hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia – molecular – genetic mechanisms in patients in menopause
P.N. Veropotvelian, N.P. Veropotvelian, A.A. Bondarenko, Y.I. Guzhevskaya

This article is dedicated to modern aspects of endometrial hyperplasia (ET) – pathogenesis, diagnosis and treatment strategy. In this paper we described the various aspects relating to the issue of hyperplastic and neoplastic processes of endometrium in women in menopause.

The results of studies on risk factors, diagnosis of ET, including the use of molecular genetic and immunohistochemical methods.

Key words: immunohistochemistry, endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – к ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Бондаренко Алла Алексеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Юлия Ивановна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Carico E., Atlante M., Giarnieri E., Raffa S., Bucci B., Giovagnoli M.R., Vecchione A. E-cadherin and alpha-catenin expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Anticancer Res.* 2010; 30(12): 4993–7.
- Shih H.C., Shiozawa T., Miyamoto T., Kashima H., Feng Y.Z., Kurai M., Konishi I. Immunohistochemical expression of E-cadherin and beta-catenin in the normal and malignant human endometrium: an inverse correlation between E-cadherin and nuclear beta-catenin expression. *Anticancer Res.* 2004; 24(6): 3843–50.
- Densmore V.S., Urbanski H.F. Relative effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I and GnRH-II on gonadotropin release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(5): 2126–34.
- Zaporozhan V., Tatarciuc T. Modern diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes. *Reproductive Endocrinology* №1 (3), 2012. – P.4–12.
- Semere L.G., Ko E., Johnson N.R., Vitonis A.F., Phang L.J., Cramer D.W., Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118(1): 21–8.
- Bohman Y.V. *Guide oncogynecology.* SPb.: Tome; 2002. – 542 p.
- Park J.H., Lee B.I., Song E.S., Whang S.O., Lee W.Y., Cho S.J. Hypermethylation of E-cadherin in endometrial carcinoma. *J. Gynecol. Oncol.* 2008; 19(4): 241–5.
- Nakamura K., Hongo A., Kodama J., Hiramatsu Y. The role of hepatocyte growth factor activator inhibitor (HAI)-1 and HAI-2 in endometrial cancer. *Int. J. Cancer.* 2011; 128(11): 2613–24. doi: 10.1002/ijc.25606.
- Chernuha G.E., Smetnik V.P. The use of metformin in patients with ovarian hyperandrogenism and recurrent forms of endometrial hyperplasia. *Problems of reproduction.* 2001; 1: 36–40.
- Ohtani K., Sakamoto H., Rutherford T., Chen Z., Kikuchi A., Yamamoto T. et al. Ezrin, a membrane-cytoskeletal linking protein, is highly expressed in atypical endometrial hyperplasia and uterine endometrioid adenocarcinoma. *Cancer Lett.* 2002; 179(1): 79–86.
- Sagindykova R.R., Askolskaya S.I., Kogan E.A., Chuprynin V.D. Molecular genetic mechanisms of hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia in women of perimenopausal period. // *Journal of Obstetrics and Gynecology* – 2014. № 7, p. 22–28.
- Mutter C.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76 (3): 287–90.
- Wright T.C., Holinka C.F., Ferenczy A., Gatsonis C.A., Mutter G.L., Nicosia S., Richart R.M. Estradiol-induced hyperplasia in endometrial biopsies from women on hormone replacement therapy. *Am. Surg. Pathol.* 2002 26(10): 1269–75.
- Sidorova I.S., Makarov I.O., Hunanian A.L., Vlasov R.S., Karpov D.V. Pathogenesis and pathogenetically grounded therapy of chronic endometritis (clinical lecture) // *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2010; 3: 21–4.
- Sun H., Enomoto T., Fujita M., Wada H., Yoshino K., Ozaki K. et al. Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 115(1): 32–8.
- Asaturova A.V. Modern approaches to the diagnosis of endometrial hyperplasia on the basis of molecular-biological research: Author. Dis. ... Cand. honey. Sciences. M.; 2011: 7–9.
- Bantysh B.B., Kogan E.A. Epithelial-stromal relationship with the endometrial hyperplastic processes. In the book: Spider VS Kogan EA, eds. Abstracts of scientific conference. Moscow, April 26, 2011. – M.; 2011: 9–10.
- Granés F., Urena J.M., Rocamora N., Vilaró S. Ezrin links syndecan-2 to the cytoskeleton. *J. Cell Sci.* 2000; 113 (7): 1267–76.
- Buda A., Pignatelli M. E-cadherin and the cytoskeletal network in colorectal cancer development and metastasis. *Cell Commun. Adhes.* 2011; 18(6): 133–43. doi: 10.3109/15419061.2011.636465.
- Shiozaki H., Oka H., Inoue M., Tamura A., Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer.* 1996; 77(8, Suppl.): 1605–13.
- Van Aken E., De Wever O., Correia da Rocha A.S., Mareel M. Defective E-cadherin/catenin complexes in human cancer. *Virchows Arch.* 2001; 439(6): 725–51.
- Yoshizawa Y., Yamada Y., Kanayama S., Shigetomi H., Kawaguchi R., Yoshida S. et al. Signaling pathway involved in cyclooxygenase-2 up-regulation by hepatocyte growth factor in endometrial cancer cells. *Oncol. Rep.* 2011; 26 (4): 957–64. doi: 10.3892/or.2011.1348.
- Wagatsuma S., Konno R., Sato S., Yajima A. Tumor angiogenesis, hepatocyte growth factor, and c-Met expression in endometrial carcinoma. *Cancer.* 1998; 82(3): 520–30.
- Edris F., Vilos G.A., Al-Mubarak A., Ettler H.C., Hollett-Caines J., Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007; 14(1): 68–73.
- Somasunderam A., Thivyanathan V., Tanaka T., Li X., Neerathilingam M., Lokesh G.L. et al. Combinatorial selection of DNA thioaptamers targeted to the HA binding domain of human CD44. *Biochemistry.* 2010; 49(42): 9106–12.
- Zhou J., Nagarkatti P.S., Zhong Y., Creek K., Zhang J., Nagarkatti M. Unique SNP in CD44 intron 1 and its role in breast cancer development. *Anticancer Res.* 2010; 30(4): 1263–72.
- Xu Y.Y., Wu H.J., Ma H.D., Xu L.P., Huo Y., Yin L.R. Micro-RNA-503 suppresses proliferation and cell-cycle progression of endometrioid endometrial cancer by negatively regulating cyclin D1. *FEBS J.* 2013; 280(16): 3768–79.
- Smetnik V.P., Tumilovich L.G. *Non-immediate gynecology. Guide for physicians.* 3rd ed. M.: MIA; 2005. 632 p.
- Bray G. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – p. 160–161
- Kogan E.A., Askolskaya S.I., Sagindykova R.R., Fayzullina N.M. Violation of protein expression of intercellular contacts and adhesion of endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, high-grade endometrioid adenocarcinoma // *Obstetrics and Gynecology* – 2014. – № 11, p. 68–73.
- Shain M. Common sense in emergency abdominal surgery. M.: GOETAR-MED; 2003. – 87 p.
- Lasmar R.B., Barrozo P.R., de Oliveira M.A., Coutinho E.S., Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2006; 13(5): 409–12.
- Garry R., Fountain J., Brown J., Manca A., Mason S., Sculpher M. et al. EVALUATE hysterectomy trial: a multi-centre randomized trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol. Assess.* 2004; 8(26): 1–154.
- Busund B., Erno L.E., Grunmark A., Istre O. Endometrial ablation with NovaSure GEA, a pilot study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2003; 82(1): 65–8.
- Kurosawa H., Ito K., Nikura H., Takano T., Nagase S., Utsunomiya H. et al. Hysteroscopic inspection and total curettage are insufficient for discriminating endometrial cancer from atypical endometrial hyperplasia. *Tohoku J. Exp. Med.* 2012; 228(4): 365–70.

Статья поступила в редакцию 22.07.2015

Досвід використання комбінованого мікродозованого орального контрацептиву з дроспериноном для лікування передменструального синдрому і дисменореї у жінок з надмірною масою тіла

Ю.Я. Круть, І.Б. Грідіна, Н.В. Авраменко

Запорізький державний медичний університет

У статті наведений досвід використання комбінованого мікродозованого орального контрацептиву з дроспериноном для лікування передменструального синдрому та дисменореї у жінок з надмірною масою тіла. Отримані дані, які свідчать, що комбінований мікродозований оральний контрацептив з дроспериноном є оптимальним вибором через ефективність, доступну вартість, комфортний режим застосування для пацієнок, нечасті побічні явища.

Ключові слова: передменструальний синдром, дисменорея, оральні контрацептиви.

Передменструальний синдром (ПМС) – це складний патологічний симптомокомплекс, що виникає в передменструальні дні і проявляється нервово-психічними, вегетативно-судинними та обмінно-ендокринними порушеннями. У жінок віком до 20 років ПМС зустрічається в 20% випадків, після 30 років у 30–35% випадків.

Зв'язок ПМС з овуляцією вважається доведеним. Останнім часом дуже часто спостерігається поєднання ПМС з дисменореєю і гіперполіменореєю. При цьому дисменорея в поєднанні з гіперполіменореєю є основною причиною короткочасної відсутності жінок репродуктивного віку на навчальних та робочих місцях.

Мета дослідження: вивчення ефективності лікування симптомів ПМС і дисменореї у жінок з надмірною масою тіла гормональним мікродозованим контрацептивом з дроспериноном.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Після отримання від пацієнок письмової інформованої згоди на участь у дослідженні були відібрані пацієнтки з надмірною масою тіла з наявністю циклічного характеру виникнення симптомів, відсутністю лікування ПМС і дисменореї протягом 3 міс до дослідження, зникнення симптоматики ПМС з початком менструації або відразу після її закінчення. Тривалість симптомів дисменореї до 72 год.

Усім пацієнткам з ПМС і дисменореєю був призначений гормональний мікродозований контрацептив, що містить етинілестрадіол 20 мкг і дросперинон 3 мг з мінімальним метаболічним впливом на організм.

Після закінчення дослідження був проведений статистичний аналіз отриманих результатів. Для кількісного оцінювання симптомів ПМС використовували календар передменструального спостереження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходилися 34 жінки 25–42 років, середній вік $29,3 \pm 2,1$ року, які не мають протипоказань для застосування гормонального мікродозованого контрацептиву з дроспериноном. Сімнадцять (50%) жінок мали в анамнезі вагітності. У процесі динамічного спостереження загальний стан

жінок протягом усього періоду дослідження залишався задовільним. Найбільш частими побічними реакціями були: мажучі кров'янисті виділення (5,1%), дискомфорт у грудних залозах (4,9%), головний біль (3%). Слід зазначити, що побічні ефекти спостерігалися в основному в перші три місяці застосування гормонального мікродозованого контрацептиву з дроспериноном. Усі включені в дослідження пацієнтки завершили його повністю.

Результати дослідження повністю підтвердили високу контрацептивну ефективність гормонального мікродозованого контрацептиву з дроспериноном, випадків настання вагітності на фоні вживання препарату не було в жодної жінки.

При лікуванні гормональним мікродозованим контрацептивом з дроспериноном відзначено достовірне зниження частоти розвитку більшості симптомів ПМС і дисменореї вже на 3-у місяці використання даного препарату.

Ефективність лікування симптомів ПМС становить від 34% до 90% і в середньому дорівнює 55%. Застосування гормонального мікродозованого контрацептиву з дроспериноном при дисменореї виявилось неефективним усього в 9% випадків. При цьому наголошується чітке зменшення симптомів дисменореї у міру збільшення строків використання препарату. У 100% пацієнок зменшилася тривалість і яскравість менструальних кровотеч. Крім симптомів ПМС і дисменореї, ми оцінювали й інші показники, що відображають особливості застосування гормонального мікродозованого контрацептиву з дроспериноном. У всіх пацієнок в динаміці визначали рівень холестерину, ліпопротеїнів високої і низької щільності, глюкози, показники гемостазу. У цілому всі показники метаболізму ліпідів і вуглеводного обміну в період лікування залишалися в межах норми. У процесі динамічного контролю не було виявлено клінічно значущих, достовірних змін гемостазу. Також не було виявлено негативних впливів на артеріальний тиск і масу тіла.

ВИСНОВКИ

На відміну від дисменореї передменструальний синдром (ПМС) – це захворювання, етіологія і патогенез якого все ще недостатньо вивчені. З цієї причини застосування комбінованих оральних контрацептивів не може бути однаково ефективно щодо всіх симптомів ПМС і дисменореї одночасно.

Гормональний мікродозований контрацептив з дроспериноном, що містить 20 мкг етинілестрадіолу і 3 мг дросперинону, є ефективним препаратом для лікування ПМС. Ефективність лікування залежить від вираженості симптомів і становить у середньому 55%. Ефективність лікування дисменореї становить 91%. І в 100% випадків зменшується тривалість і обсяг менструальних кровотеч. Препарат володіє відмінним профілем переносимості і може бути рекомендований як високоефективний метод попередження небажаної вагітності у жінок з надмірною масою тіла з ПМС, дисменореєю і тривалими і яскравими менструальними кровотечами.

Опыт использования комбинированного микродозированного орального контрацептива с дроспериноном для лечения предменструального синдрома и дисменореи у женщин с избыточной массой тела

Ю.Я. Круть, И.Б. Гридина, Н.В. Авраменко

В статье приведен опыт использования микродозированного комбинированного орального контрацептива с дроспериноном для лечения предменструального синдрома и дисменореи у женщин с избыточной массой тела. Получены данные, свидетельствующие, что микродозированный комбинированный оральный контрацептив с дроспериноном является оптимальным выбором благодаря своей эффективности, доступной цене, комфортному режиму использования и редким побочным эффектам.

Ключевые слова: предменструальный синдром, дисменорея, оральные контрацептивы.

The experience of using oral contraceptive pills with drospirenone for treatment of premenstrual disorder and dysmenorrhea in overweight women

Yu.Ya. Krut, I.B. Gridina, N.V. Avramenko

In the article are showing the experience of using oral contraceptive pills with drospirenone for treatment of premenstrual disorder and dysmenorrhea in overweight women. There is evidence that oral contraceptive pills with drospirenone is an optimal choice because of its efficiency, an affordable price, a comfortable mode of use and rare side effects.

Key words: premenstrual disorder, dysmenorrhea, oral contraceptive pills.

Сведения об авторах

Круть Юрий Яковлевич – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, ул. Маяковского, 26. E-mail: zocrf@mail.ru

Авраменко Наталия Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, ул. Дивногорская, 5. E-mail: zocrf@mail.ru

Гридина Ирина Борисовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, ул. Дивногорская, 5. E-mail: zocrf@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. – СПб.: СПб. ГМУ, 1999; 203.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожир. и метабол. 2004; 1: 3–9.
3. Критерии приемлемости использования методов контрацепции. – ВОЗ, 2004.
4. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Гинекологическая эндокринология. – М., 2004; 283–320.
5. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филлипов О.С., Малахова Н.А. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения // Пробл. репродук. – 2001; 6: 33–5.
6. Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції: навч. посібн./ Вдовиченко Ю.П., Войтенко Г.М., Білай І.М., 2010. – 176 с.
7. Huang KC, Lin RC, Kormas N et al. J Obes Relat Metab Disord 2004; 12: 23–5.
8. Roberts L, Haycox A. Obesity. About the size of it. Health Serv J 1999; 109 (5662): 28–9.

Статья поступила в редакцию 22.09.2015

Стан тромбоцитарного і плазмового гемостазу у жінок зі стабільною ішемічною хворобою серця в ранній та пізній постменопаузальний період

Н.В. Нетяженко¹, К.М. Яременко², Д.О. Решотько², Т.О. Соломаха²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Олександрівська міська клінічна лікарня м. Києва

У статті наведений порівняльний аналіз стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу у жінок зі стабільною стенокардією, які знаходились в стані постменопаузи (ПМ). Проведений кореляційний аналіз та отримані тісні кореляційні зв'язки між сироватковим вмістом естрадіолу, прогестерону та естрадіол-прогестероновим співвідношенням та показниками індукованої агрегації тромбоцитів та станом антикоагулянтної, фібринолітичної систем гемостазу і рівнем природних антикоагулянтів в період ранньої ПМ. Ранній постменопаузальний період у жінок із встановленою стабільною ішемічною хворобою серця супроводжується протромботичними та прокоагулянтними зрушеннями систем гемостазу, вираженість яких залежить від вмісту в сироватці крові рівнів естрадіолу, прогестерону та їхнього співвідношення. **Ключові слова:** стабільна ішемічна хвороба серця, постменопауза, тромбоцитарний гемостаз, плазмовий гемостаз.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються «вбивцями номер один» жінок старше 25 років [3, 4, 6]. Зважаючи на тенденцію збільшення тривалості життя, за попередніми прогнозами особливо небезпечними будуть захворювання серцево-судинної системи, поширеність яких зростає пропорційно віку, зокрема для жіночої статі [4]. Ефективні профілактичні та лікувальні заходи дозволили скоротити рівень смертності порівняно із 80-ми роками лише для чоловічої статі, при цьому для жінок цей показник не тільки не зупинився, а продовжує неухильно зростати [7]. Причини такого «феномену» продовжують бути нез'ясованими та маловивченими. Жінки, залишаються осторонь численних клінічних досліджень, не виділені, пов'язані зі статтю, чинники ризику подальших серцево-судинних подій, заходи первинної та вторинної профілактики не враховують особливостей гормональних змін представниць слабкої статі і не відрізняються від чоловіків. Оскільки дві третини жінок помирають щороку від гострого коронарного синдрому клінічно безсимптомно, більшість із яких не відповідають критеріям традиційних шкал ризику [6], для пацієнток високого ризику важливо визначити додаткові провокувальні чинники серцево-судинних подій.

Менопауза і період постменопаузи (ПМ) є окремим провокувальним чинником розвитку серцево-судинних подій [8,10]. Відомими наслідками фізіологічного зниження продукувальної функції яєчників є порушення обміну глюкози та ліпідів, зростання артеріального тиску, збільшення маси тіла, остеопороз із ризиком переломів кісток та ін. слід зазначити, що головною причиною смерті від ССЗ є атеротромбоз, причиною якого можуть бути зрушення тромбоцитарного та плазмового гемостазу. Проте, подібні дослідження не виконувались серед пацієнток із уже відомою ішемічною хворобою серця (ІХС) та не ставили перед собою мету порівнювати ранній та пізній менопаузальний період.

Мета дослідження: порівняти стан тромбоцитарного та плазмового гемостазу у жінок з хронічними формами ІХС у ранній та пізній постменопаузальний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективному дослідженні взяли участь 40 жінок віком в середньому 56 (49–68) років, які знаходились на лікуванні у відділенні кардіології Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня № 2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця» м. Києва та в інфарктному відділенні № 1 Олександрівської міської клінічної лікарні м. Києва. Критерієм включення у дослідження були стабільна стенокардія напруження I–II класу згідно з Канадським серцево-судинним товариством, встановлена на основі результатів проведених неінвазивних або інвазивних досліджень згідно з чинними рекомендаціями [3], та період ПМ (не раніше 12 міс з моменту останньої менструації).

У дослідження не були включені жінки із патологічною аменореєю, зокрема, яка розвинулась після хірургічного втручання або на тлі синдрому передчасного виснаження яєчників. Проведення замісної гормональної терапії, наявність геморагічних ризиків, перенесені в анамнезі гострі інфаркти міокарда (ІМ) та інсульти, ознаки тяжкої серцевої недостатності за Нью-Йоркською асоціацією серця, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатії, перикардит, артеріальна легенева гіпертензія, цукровий діабет 1-го типу та 2-го типу, хронічні захворювання нирок, печінки та щитоподібної залози із порушенням їх функцій, тяжкі супутні захворювання, що, ймовірно, зменшують тривалість життя протягом наступних 12 міс, тривале постійне застосування нестероїдних протизапальних засобів вважали критеріями виключення.

Тривалість постменопаузального періоду стала основою для розподілу пацієнток на групи: групу I склали 20 пацієнток із ранньою ПМ (до 5 років), групу II – із пізньою ПМ (≥5 років). Клініко-анамнестичні дані двох груп наведені в табл. 1. Достовірних відмінностей пацієнток двох груп за віком, супутніми захворюваннями та призначенням лікуванням виявлено не було. 100% жінок мали артеріальну гіпертензію, менша частина жінок обох груп мала надмірну масу тіла, середні значення індексу маси тіла пацієнток обох груп виходили за межі нормативних значень. Лікування основного захворювання здійснювалось згідно із чинною настановою [8].

Згідно із зазначеною метою, окрім стандартних методів дослідження, хворим проводили дослідження тромбоцитарно-плазмового гемостазу та визначення рівнів естрадіолу та прогестерону в сироватці крові. Функціональну активність тромбоцитів вивчали на приладі АЛАТ-2 (НПФ БІОЛА, Росія). Індукована агрегація визначалась при додаванні арахідонової кислоти (АК), аденозиндифосфату (АДФ), колагену та адреналіну (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) [5]. Серед показників коагуляційно-плазмового гемостазу вивчали активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), концентрацію фібриногену, активність антитромбіну (АТ) III та нормалізаційне співвідношення (НС) протейну С, час XIIa залежного фібринолізу (ЗФ), концентрацію роз-

Клінічна характеристика жінок двох груп

Клінічна характеристика	Жінки в ранній ПМ Група I (n=20)	Жінки в пізній ПМ Група II (n=20)
Вік, роки, медіана, 25-й -75-й персентиль	53 (49-56)	63 (55-68)
Індекс маси тіла, медіана 25-й -75-й персентиль	29,5 (23-36)	29 (24-31)
Надмірна маса тіла, n (%)	9 (45,0)	8 (40,0)
Цукровий діабет 2-го типу, n (%)	4 (20)	3 (15,0)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	20 (100,0)	20 (100,0)
Куріння, n (%)	2 (10,0)	1 (5,0)
Дисліпідемія, n (%)	11 (55,0)	13 (65,0)
Хронічна серцева недостатність, n (%)	3 (15,0)	4 (20,0)
ПКВ із стентуванням, n (%)	4 (20,0)	5 (25,0)
Тривалість ПМ, роки, медіана 25-й -75-й персентиль	3,5 (1,1-4,6)	8,4 (5,8-13)*
Тривалість ІХС, роки, медіана 25-й -75-й персентиль	2,4 (0,9-6,1)	4,4 (1,5-8,1)
Тривалість АГ, роки, медіана 25-й -75-й персентиль	8,3 (3,6-15,1)	9,4 (4,8-16,11)
<i>Лікування ІХС</i>		
АСК, n (%)	20 (100,0)	20 (100,0)
Клопідогрел, n (%)	5 (25,0)	5 (25,0)
іАПФ, n (%)	17 (85,0)	15 (75,0%)
Бета-адреноблокатори, n (%)	18 (90,0)	20 (100,0)
Діуретики, n (%)	6 (30,0)	6 (30,0)
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	4 (20,0)	3 (15,0)
Нітрати, n (%)	3 (15,0)	4 (20,0)
Статини, n (%)	18 (90,0)	19 (95,0)

Примітка: всі $p > 0,05$.

Скорочення: ПКВ – перкутанне коронарне втручання, ПМ – постменопауза, АГ – артеріальна гіпертензія, АСК – ацетилсаліцилова кислота, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

чинних фібринмономерних комплексів (РФМК). Показники АЧТЧ, ТЧ, АТІІІ, та НС протеїну С визначали на коагулометрі «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія) з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія). Рівень фібриногену визначали хронометричним методом за Класусом, РФМК- уніфікованим мануальним методом [1].

Імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Estradiol» ELISA виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина) в сироватці крові визначали вміст загального 17β -естрадіолу, за допомогою набору реагентів «ДС-ИФА-Стероид – Прогестерон» «НПО «Діагностичні системи» (Російська федерація) – визначали вміст загального прогестерону.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконував за допомогою версії IBM SPSS Statistics 22. Дані представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25^{-й} та 75^{-й} персентиль). За допомогою тесту Манна-Уїтні було виконано порівняння між групами. Критерій χ^2 використовувався для порівняння відносних величин. Для визначення кореляційних взаємозв'язків проводили кореляційний аналіз Спірмена. Р-значення 0,05 вважалося статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Численні міжгрупові та когортні дослідження визначили, що період ПМ є більш небезпечним для жінки, ніж пременопаузи, і супроводжується зростанням ризику розвитку гострих серцево-судинних подій [8, 11]. Недостатність рівня естрогену сприяє підвищенню частоти виникнення цукрового діабету, АГ, ожиріння та інших чинників серцево-судинного ризику. У той самий час, рішення щодо призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ) з метою первинної та вторинної профілактики ІМ та серцево-судинної смерті практично вирішено не на користь останньої. Результати дослідження HERS свідчать про зростання серцево-судинного

ризик протягом 1 року застосування ЗГТ, а дослідження WHI достроково закінчилось в зв'язку із достовірним збільшенням (0,07%) частоти серцево-судинних подій в групі пацієнток, які лікувались естрадіолом окремо та комбінацією естрадіолу та прогестерону [8, 9]. Слід зауважити, що дослідження, присвячені вивченню ПМ не ставили перед собою мету виділяти ранні та пізні її періоди, проте, за даними нашого дослідження, такий розподіл є доцільним. Головним результатом даного дослідження є визначення достовірних відмінностей стану тромбоцитарного та коагуляційного-плазмового гемостазу, а також взаємозв'язок отриманих показників із вмістом рівня гормонів та їхнім співвідношенням.

Як видно з даних табл. 2, у жінок групи I виявилась достовірно більшою функціональна активність тромбоцитів як в стані спокою, так і при додаванні індукторів, в порівнянні із групою II. Ступінь індукованої агрегації був більшим при застосуванні трьох із чотирьох індукторів та свідчив про наявність зниженої чутливості до вживання ацетилсаліцилової кислоти (АК та АДФ) та клопідогрелю (АДФ). Так, ступінь агрегації із АК в групі жінок раннього періоду ПМ склав 2,12 (1,33–3,28)% проти 1 (0,85–1,04) в групі пізнього періоду ПМ ($p < 0,05$), із АДФ 3,4 (2,6–4,0) проти 1,86 (0,92–2,1) відповідно ($p < 0,01$).

При порівнянні даних плазмового гемостазу період ранньої ПМ (група I) супроводжувався достовірними прокоагуляційними зсувами, які проявлялися скороченням тривалості АЧТЧ та ТЧ, зниженням концентрації АТІІІ, НС протеїну С та зростанням тривалості ХІІа ЗФ у порівнянні із показниками жінок в пізній ПМ (група II). Слід підкреслити, що в групі I досліджувані показники не тільки відрізнялися від групи I, а і виходили за межі референтних значень. Зниження антикоагулянтних властивостей крові (АЧТЧ та ТЧ), зниження концентрації природних антикоагулянтів (АТІІІ та протеїн С), а також зменшення фібринолітичної активності крові (ХІІа ЗФ), за даними літератури, характеризуються зростанням тромбо-

Значення показників тромбоцитарного та плазмового гемостазу і вміст рівня гормонів у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Жінки в ранній ПМ, група I (n=20)	Жінки в пізній ПМ, група II (n=20)
<i>Вивчення тромбоцитарного гемостазу</i>		
Спонтанна агрегація тромбоцитів, ступінь, %	4,44 (1,86-5,44)**	2,17 (0,93-3,30)
<i>Індукована агрегація тромбоцитів на тлі антиагрегантної терапії:</i>		
з АК, ступінь, %	2,12 (1,33-3,2,8)*	1 (0,85-1,04)
з АДФ, ступінь, %	3,4 (2,6-4,0)**	1,86 (0,92-2,1)
з колагеном, ступінь, %	1,15 (0,76-1,34)	1,35 (0,9-1,9)
з адреналіном, ступінь, %	6,16 (3,29-7,85)*	4,2 (2,02-4,7)
<i>Вивчення коагуляційно-плазмового гемостазу</i>		
АЧТЧ, с (35-45)	28 (26-36)*	39 (34-42)
Тромбіновий час, с (30-40)	26 (21-29)*	38 (31-40)
Фібриноген, г/л (2-4)	3,0 (2,44-3,96)	2,8 (2,1-3,4)
АТ III, % (80-120)	76 (71-94)*	88 (80-95)
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	0,52 (0,42-0,9)*	0,9 (0,72-1,1)
РФМК, x10-2, г/л (3-4)	3,6 (2,9-3,6)	3,1 (3,0-3,6)
XIIa ЗФ, хв (4-12)	14 (6-16)***	6 (4-7)
<i>Вивчення рівнів гормонів</i>		
17β-естрадіол, пг/мл	42,38 (24,04-87,15)*	24,04 (21,37-38,17)
Прогестерон, нмоль/л	5,31 (2,70-4,60)*	0,50 (0,22-1,33)
Естрадіол/Прогестеронове співвідношення, пг/нг	26,4 (21,5-64,0)*	86 (72,5-210,4)

Примітка: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, параметрами коагуляційно-плазмового гемостазу та вмістом гормонів та їх співвідношенням

Показник	Група I			Група II		
	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПС, пг/нг	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПС, пг/нг
СтСА,	-0.37	0.22	-0.41	-0.56	0.71	-0.27
<i>Індукована агрегація тромбоцитів на тлі антиагрегантної терапії</i>						
СтІА з АК, %	-0,72*	0,67*	-0,92*	-0,32*	0,45	-0,48*
СтІА з АДФ, %	-0,81*	0,53*	-0,79**	-0,23	0,66	-0,55*
АЧТЧ, с	0,54*	-0,58*	0,85*	0,62*	-0,63	0,62
ТЧ, с	0,66*	-0,72	0,76**	0,39	0,13	0,38
АТ III, % (80-120)	0,84*	-0,29*	0,49*	0,47	0,27	0,69
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	0,93**	-0,61**	0,57*	0,9	-0,74	0,41
XIIa ЗФ, хв (4-12)	-0,63**	0,17*	-0,88***	-0,22	0,87	0,54

Примітка: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Скорочення: СтСА – ступінь спонтанної агрегації, СтІА з АК – ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК, СтІА з АДФ – ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АДФ.

тичних ускладнень або тромбофілії при ІХС [1, 2]. Таким чином, можливо, більша частота розвитку атеротромботичних ускладнень серед жінок в ПМ є наслідком саме таких зрушень коагуляційно-плазмового гемостазу, а ранню ПМ в свою чергу слід розглядати небезпечним періодом, який потребує ретельного контролю параметрів функціональної активності тромбоцитів та згортальної й протизгортальної систем крові.

Виявлені відмінності вмісту естрадіолу та прогестерону в обох групах зумовили проведення кореляційного аналізу між гормонами та показниками гемостазу задля з'ясування залежностей між ними (табл. 3). У групі I між вмістом естрадіолу та ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із АК та АДФ і тривалістю XIIa ЗФ кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність від'ємної кореляційної залежності високої інтенсивності та позитивної залежності із тривалістю АЧТЧ, ТЧ, концентрацією АТ III та НС протеїну С. Вміст про-

гестерону позитивно корелював із високою залежністю із індукованою агрегацією тромбоцитів та негативно із тривалістю АЧТЧ, ТЧ та протеїну С (всі p<0,05). Знахідкою даного дослідження є вперше визначення естрадіол-прогестеронового співвідношення, яке з високою негативною залежністю корелює з індукованою агрегацією тромбоцитів обома індукторами та тривалістю XIIa ЗФ та позитивною – із АЧТЧ та ТЧ (всі p<0,05). У групі II достовірно високий кореляційний зв'язок був визначений між естрадіолом та АЧТЧ (r=0,62*, p<0,05).

Установлені в ході даного дослідження закономірності і взаємозв'язок протромботичних змін тромбоцитарного і плазмового гемостазу у жінок в ранній постменопаузальний період підтверджені тісними кореляційними зв'язками між вмістом естрадіолу та прогестерону та їх співвідношенням та ступенем індукованої агрегації АК та АДФ, а також рівнями показників антикоагулянтної ланки, природних антикоагулянтів та фібринолітичної системи.

Клінічне значення даного дослідження може бути в тому, що встановлений факт підвищеної функціональної активності тромбоцитів та прокоагулянтних змін серед жінок у ранній постменопаузальний період може допомогти у визначенні жінок високого ризику атеротромботичних ускладнень стабільної ІХС.

Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза у женщин со стабильной ишемической болезнью сердца в ранний и поздний постменопаузальный период
Н.В. Нетяженко, Е.М. Яременко, Д.А. Решотько, Т.О. Соломаха

В статье приведен сравнительный анализ тромбоцитарного и плазменного гемостаза у женщин со стабильной стенокардией, которые находились в постменопаузе (ПМ). Проведенный корреляционный анализ и полученные тесные корреляционные связи между сывороточным содержанием эстрадиола, прогестерона и эстрадиол-прогестеронового соотношения и показателями индуцированной агрегации тромбоцитов и состоянием антикоагулянтной, фибринолитической систем гемостаза и уровнем естественных антикоагулянтов в период ранней ПМ. Ранний постменопаузальный период у женщин с установленной стабильной ишемической болезнью сердца сопровождается протромботическими и прокоагулянтными сдвигами систем гемостаза, выраженность которых зависит от содержания в сыворотке крови уровней эстрадиола, прогестерона и их соотношения.
Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, постменопауза, тромбоцитарный гемостаз, плазменный гемостаз.

ВИСНОВКИ

Ранній постменопаузальний період у жінок із встановленою стабільною ішемічною хворобою серця супроводжується протромботичними та прокоагулянтними зрушеннями систем гемостазу, вираженість яких залежить від вмісту в сироватці крові рівнів естрадіолу, прогестерону та їхнього співвідношення.

State platelet and plasma hemostasis in women with stable coronary heart disease in early and late postmenopausal period
N.V. Netyazhenko, K.M. Yaremenko, D.O. Reshot'ko, T.O. Solomaha

In the article presents data on the comparative analysis of the platelet and plasma hemostasis in women with stable angina who were in a postmenopause. Correlation analysis and got close correlation between serum containing estradiol, progesterone and progesterone estradiol- ratios and indicators induced platelet aggregation and as anticoagulant, fibrinolytic systems of hemostasis and levels of natural anticoagulants in the early postmenopausal period in early postmenopausal women with established CHD stable accompanied prothrombotic and pro-coagulating changes of hemostasis, the severity of which depends on the content in serum levels of estradiol, progesterone and their relationship.

Key words: stable coronary heart disease, postmenopausal period, platelet hemostasis, plasma hemostasis.

Сведения об авторах

Нетяженко Нонна Васильевна – Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03049, г. Киев, Воздухофлотский проспект, 9; тел.: (044) 465-27-33. E-mail: netyazhenko@bigmir.net

Яременко Екатерина Михайловна – Александровская городская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1

Решотько Дмитрий Алексеевич – Александровская городская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1

Соломаха Татьяна Александровна – Александровская городская клиническая больница, 01601, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностическая и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 2008, 292.
2. Берковская М.А., Бутрова С.А. Распространенность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе // Ожирение и метаболизм. – 2010. – 3. – С. 21–27.
3. 2013 ESC guidelines on the management of table coronary artery disease: the Task Force on the management of table coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kerwinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Zamorano JL. // Eur Heart J. – 2013. – № 34. – С. 2949–3003.
4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American heart association // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. 6–245.
5. Harrison P., Mackie I., Mumford A., Briggs C., Liesner R., Winter M., Machin S., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function // British journal of haematology. – 2011. – 155. – 1. – 30–44.
6. Kavita Sh., Martha G. Coronary Artery Disease in Women // Global Heart. – 2013. – Vol. 8 (2). – P. 105.
7. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V. et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women // Proceedings of the Workshop held in Brussels on Gender Differences in Cardiovascular disease, 29 September 2010 // Eur. Heart. J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1362–1368.
8. Nkonde-Price C, Bender JR. Menopause and the Heart // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2015. – № 44 (3). – С. 559–64.
9. Prior J.C., Elliott T.G., Norman E., Stajic V., Hitchcock C.L. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women // Plos one. – 2014. – 9. – 1. – С. 1–9.
10. Shufelt C., Waldman T., Wang E., Merz C.N. B. Female-Specific Factors for IHD: Across the Reproductive Lifespan // Current atherosclerosis reports. – 2015. – 17 (2). – С. 1–9.
11. Stock E.O., Redberg R. Cardiovascular disease in women // Curr Probl Cardiol. – 2012. – № 37 (11). – P. 450–526.

Статья поступила в редакцию 19.09.2015

Иммунологическая реактивность при доброкачественных заболеваниях грудных желез

О.А. Полюляк

Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у подавляющего большинства пациенток с наличием патологии в грудной железе (ГЖ) наблюдалось гипореактивное состояние иммунитета (73,9%), которое объясняется повышенным антителообразованием, свидетельствующим о персистенции хронической инфекции и наличии хронического заболевания. Нормореактивными оказались лишь каждая пятая пациентка группы контроля и только каждая десятая пациентка группы с диффузной формой доброкачественной дисплазии ГЖ. Полученные результаты необходимо использовать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. **Ключевые слова:** иммунологическая реактивность, заболевания грудных желез.

В настоящее время отмечается повышенный интерес к изучению различных аспектов развития патологии грудных желез (ГЖ), обусловленный повышением частоты доброкачественных и злокачественных заболеваний данной локализации. Доброкачественные дисплазии ГЖ (ДДГЖ) являются лидерами по частоте возникновения и наблюдаются у 20–80% женщин репродуктивного возраста [1–3]. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости раком ГЖ. В структуре злокачественных новообразований у женщин частота опухолей ГЖ (19,8%) превышает таковую опухолей тела (6,8%), шейки матки (5,2%) и яичников (4,9%) [1–3].

По данным разных авторов, до 92% женщин репродуктивного возраста страдают дисплазией ГЖ. В связи с этим, очевидно, что в последние годы интерес к доброкачественным заболеваниям значительно возрос, а снижение заболеваемости мастопатией – реальный путь к снижению частоты рака ГЖ. Несмотря на то что дисгормональная природа заболеваний ГЖ не вызывает сомнений, данные мировой литературы о патогенезе различны, в частности существуют другие мнения о факторах, способствующих развитию мастопатии: нарушения процессов апоптоза, дисбаланс иммунной системы, состояние рецепторного аппарата [1–3].

В возникновении и развитии дисгормональных заболеваний ГЖ огромная роль отводится состоянию гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонально-зависимых органах, в том числе в тканях ГЖ, которые являются мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактин, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов других эндокринных желез организма [1–3].

На общность дисгормональной патологии ГЖ и ряда гинекологических заболеваний указывают многие авторы, которые единодушны в том, что среди многообразия экзо- и эндогенных факторов определяющим в патогенезе доброкачественных заболеваний ГЖ является нарушение ритма секреции гонадотропных гормонов, а возникший при этом гормональный дисбаланс выражается в абсолютной или относительной гиперэстрогении и недостатке прогестерона [1–3].

Вместе с тем, заболевания ГЖ нередко наблюдаются у женщин с овulatoryными циклами и ненарушенной репродуктив-

ной функцией. В данном случае решающая роль в возникновении патологии ГЖ отводится не абсолютной величине гормонов в плазме крови, а состоянию рецепторов половых стероидов в ткани железы, поскольку состояние рецепторного аппарата определяет возникновение патологического процесса [1–3].

Несмотря на значительное число научных публикаций по проблеме доброкачественной патологии ГЖ, нельзя все вопросы считать полностью изученными. По нашему мнению, в первую очередь, это касается особенностей иммунологической реактивности у пациенток с доброкачественными заболеваниями ГЖ.

Цель исследования: изучение особенностей иммунологической реактивности у пациенток с доброкачественной патологией ГЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были обследованы 119 пациенток в возрасте от 18 до 53 лет, которые были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – группа контроля – 36 женщин без патологии в ГЖ;
- 2-я группа – 43 пациентки с диффузной формой ДДГЖ;
- 3-я группа – 40 пациенток с узловой формой ДДГЖ.

Критериями включения в 1-ю группу были отсутствие жалоб, клинических проявлений и патологического процесса при клиническом обследовании.

Критериями включения во 2-ю и 3-ю группы были: наличие жалоб на боль, уплотнения в ГЖ, выделения из сосков; также в эти группы были включены пациентки без клинических проявлений, при обследовании которых обнаружались патологические изменения в ГЖ. Все пациентки были обследованы по специально разработанной программе.

В соответствии с поставленной целью была разработана программа исследований, предусматривающая:

- клинико-статистический анализ;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- маммографию;
- ультразвуковое исследование ГЖ;
- гистологическое исследование операционного материала;
- статистическую обработку полученных результатов.

С целью изучения сывороточной иммунореактивности был применен метод ЭЛИ-П-Тест (ELISA-detected Probably of pathology), основанный на стандартном иммуноферментном анализе (ИФА). Этот метод заключается в определении содержания эмбриотропных антител в крови женщин.

Для анализа с помощью метода ЭЛИ-П-Тест использовали свежую сыворотку крови обследуемой пациентки. Результаты определения уровней аутоантител к белкам ОБМ, S100, ACBP 14/18 и МР65 в образцах сыворотки обследуемых пациенток выражались в процентах (условных единицах) от уровня реакции контрольной сыворотки (этанола) с указанными белками. Определение э-АТ к белкам ОБМ, S100, ACBP 14/18 и МР65 проводили с помощью стандартных ИФА наборов ЭЛИ-П-Тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными жалобами, предъявляемыми больными с ДДГЖ были боль в ГЖ, усиливающаяся, как правило, за несколько дней до наступления менструации; нагрубание и диффузное уплотнение всей ГЖ или ее участка; также больные предъявляли жалобы на выделения из протоков ГЖ и на наличие образования.

Среди пациенток с ДДГЖ 19,3% не предъявляли никаких жалоб, заболевание было выявлено случайно, в результате маммологического или ультразвукового исследования.

Большинство пациенток 2-й группы предъявляли жалобы на болезненность, напряжение, усиливающиеся в предменструальный период (62,8%), причем интенсивность варьировала от легкой степени до тяжелой, когда боль начинала появляться за 2–3 нед до менструации.

Пациентки с узловой формой ДДГЖ предъявляли жалобы на наличие образования (45,0%), выделения из сосков (2,5%), болезненность различной интенсивности (30,0%).

Итак, у части пациенток заболевание протекало бессимптомно, но большинство пациенток с ДДГЖ предъявляли несколько жалоб.

По результатам ЭЛИ-П-теста все пациентки были разделены на 3 группы: гипореактивный анализ крови, нормореактивный и гиперреактивный. Анализ сывороточной реактивности показал, что нарушения в иммунологическом статусе были выявлены у подавляющего числа пациенток (80–91%); при этом в большинстве наблюдений содержание эмбриотропных аутоантител было снижено. Наиболее характерным для пациенток с ДДГЖ были сочетанные изменения в содержании антител к белкам ОБМ, АСВР 14/18 и S-100. Содержание антител к белку ОБМ было снижено в 82% случаев, т.е. у всех гипореактивных пациенток. Диапазон значений уровня реакций с данным белком составил от -39% до -70%.

В группе контроля было выявлено наибольшее количество нормореактивных пациенток (32,4%). Но и в этой группе у большинства пациенток содержание эмбриотропных антител в сыворотке крови было сниженным (62,5%). В данной группе отмечались сочетанные отклонения показателей уровня э-АТ к белкам АСВР 14/18 и МР-65, причем как в сторону снижения, так и в сторону повышения. Диапазон значений соста-

вил от -35% до -70%, в случае повышенной продукции э-АТ от +42% до +180%. Изолированное повышение э-АТ в данной группе встречалось в два раза реже, чем в группах с ДДГЖ.

В группе с диффузной формой ДДГЖ нормореактивных пациенток оказалось в два раза меньше, чем в других группах (9,3%). Также в этой группе оказалось наибольшее количество пациенток с повышенным уровнем эмбриотропных аутоантител (11,6%). Анализ степени отклонения показателей уровня э-АТ показал, что наиболее значительные отклонения количества эмбриотропных аутоантител наблюдаются у пациенток с диффузной формой ДДГЖ. Диапазон значений уровня реакций с белками АСВР 14/18, S-100, ОБМ в случаях пониженной продукции э-АТ составил от -72% до -142% и при повышенной их продукции колебался от +52% до +228%.

Гипореактивное состояние иммунитета объясняется повышенным антителообразованием, которое свидетельствует о персистенции хронической инфекции. У большинства пациенток очень высокий коэффициент гинекологической заболеваемости (1,84), а индекс соматического здоровья низкий даже в группе контроля. Пациентки группы контроля достоверно чаще, чем пациентки с узловой формой ДДГЖ, были нормореактивны, но и в этой группе у 62,5% пациенток снижена продукция эмбриотропных аутоантител.

Большинство женщин с гинекологической патологией относились к категории гипореактивных. У женщин с кистами яичников в 100% была снижена продукция эмбриотропных аутоантител. В распределении других гинекологических заболеваний достоверных различий выявлено не было.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у подавляющего большинства пациенток с наличием патологии в грудной железе (ГЖ) наблюдалось гипореактивное состояние иммунитета (73,9%), которое объясняется повышенным антителообразованием, свидетельствующим о персистенции хронической инфекции, и наличием хронического заболевания. Нормореактивными оказалась лишь каждая пятая пациентка группы контроля и только каждая десятая пациентка группы с диффузной формой доброкачественной дисплазии ГЖ. Полученные результаты необходимо использовать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Immunological reactance at women with good-quality diseases of mammary glands
O.A. Poljuljah**

Results of the spent researches testify, that at the overwhelming majority of patients with pathology presence in a mammary gland the hyporet condition of immunity (73,9%) which speaks raised autoantibody, testifying about persistence chronic infection and presence of chronic disease was observed. Normoreactive there was only every fifth patient of group of the control and only every tenth patient of group with diffusion the form good-quality dysplasia of mammary glands. The received results are necessary for using by working out of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: immunological reactance, diseases of mammary glands.

**Імунологічна реактивність при доброякісних захворюваннях грудних залоз
О.А. Полюлях**

Результати проведених досліджень свідчать, що у більшості пацієнток с наявністю патології в грудній залозі (ГЗ) має місце гіпореактивний стан імунітету (73,9%), якій пояснюється підвищенням антитілоутворенням, що свідчить про персистенцію хронічної інфекції та наявність хронічного захворювання. Нормореактивними є тільки кожна п'ята пацієнтка групи контролю і кожна десята жінка з групи з дифузною формою доброякісної дисплазії ГЗ. Отримані результати слід використовувати під час розроблення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: імунологічна реактивність, захворювання грудних залоз.

Сведения об авторе

Полюлях Оксана Анатольевна – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (097) 354-00-73

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардус Ф.А., Асриян Я.Б., Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин гинекологическими заболеваниями // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 16. – С. 1064–1068.
2. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доб-

рокачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов //Маммология. – 2013. – № 1. – С. 4–11.
3. Габуния М.С., Лобова Т.А., Егорова Л.Г. Состояние молочных желез при заместительной гормональной терапии// Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 50–53.

Статья поступила в редакцию 21.09.2015

Запальні захворювання органів малого таза

О.М. Гопчук

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

Сальпінгофорит відноситься до найбільш поширених захворювань запальної етіології у жінок. Кожній п'ятій жінці, яка перенесла сальпінгофорит, загрожує безпліддя. Ця патологія може бути причиною високого ризику позаматкової вагітності і патологічного перебігу вагітності та пологів. Ураховуючи актуальність і поширеність запальних процесів органів малого таза є особливо важливим правильний вибір протимікробного препарату для своєчасного лікування жінок. Комбіноване застосування ципрофлоксацину із тинідазолом, що поєднані в одному препараті Ципролет А, є клінічно і мікробіологічно ефективним, зменшує тривалість антибактеріальної терапії і має економічні переваги.

Ключові слова: сальпінгофорит, Ципролет А, лікування.

Запалення придатків матки протягом багатьох років посідає перше місце в структурі гінекологічних захворювань і, незважаючи на вдосконалення методів лікування сальпінгофоритів, не має тенденції до зниження. Подібна ситуація зумовлена головним чином різким збільшенням частоти інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), що не може не викликати тривогу: ІПСШ вважаються головною причиною подружнього безпліддя і однією з провідних причин невиношування вагітності [4].

У сучасному світі перебіг запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) має й інші типові особливості, без урахування яких неможлива своєчасна діагностика та успішне лікування даної групи патологій [2].

Гострий початок запального процесу спостерігають рідко. Як правило, захворювання розвивається поступово, без виражених клінічних проявів; часто формується первинно хронічний перебіг.

Характерне поширення інфекції висхідним шляхом від ендодермікса, з розвитком ендометриту, сальпінгіту, оофориту, параметриту, тубооваріальних абсцесів і пельвіоперитоніту.

Характерні неспецифічність і різноманітність клінічної картини, полімікробний характер ураження:

- з залученням облігатних збудників ІПСШ (втім, гонококи і хламідії вдається виділити не більше ніж у чверті пацієнток зі ЗЗОМТ в країнах з високим рівнем медичної сфери, ще у 15–20% обстежених мікробний етіологічний фактор не виявляють);

- з виділенням умовно-патогенної мікрофлори (анероби, *Gardnerella vaginalis*, ентеробактерії), що підтримує перебіг запального процесу навіть у тих випадках, коли імунна система елімінує причинно-значущий патоген.

Інфекція до придатків матки може надходити як екзогенно, так і ендогенно. На сучасному рівні [2] виділяють чотири основних патогенетичних механізми інфікування придатків матки. Найбільш часто проникнення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів відбувається інтраканалікулярним шляхом: через канал шийки матки по поверхні ендометрія на маткові труби та яєчники. Такому проникненню мікробів сприяють спер-

матозоїди, які виступають у ролі «транспортних засобів» для трихомонад, більшості бактерій та вірусів. Пасивний механізм переносу бактерій з нижніх відділів статевих шляхів до верхніх до даного часу залишається дискусійним. Окрім інтраканалікулярного, можливо альтернативне проникнення інфекції через систему регіональних або магістральних кровоносних та лімфатичних судин, а також при безпосередньому контакті запально змінених органів черевної порожнини з придатками матки. У таких випадках внутрішні статеві органи залучаються до патологічного процесу вторинно. При лімфогенній дисемінації запальні зміни стосуються у першу чергу серозного шару маткових труб і лише пізніше та не завжди у патологічний процес залучаються м'язовий шар та ендосальпінкс, що пов'язано з особливостями лімфодинаміки внутрішніх статевих органів.

Факторами, що спричиняють виникнення, загострення і перехід у хронічну форму запалення придатків матки (аднекситу, сальпінгіту, сальпінгоофориту, оофориту), є:

- незахищений статевий акт;
- психоемоційний стрес – надлишкова тривожність, психоемоційне пригнічення, що виявляється пригніченим настроєм, стан образи, тривалої скорботи, смутку завжди призводять до зниження імунітету;
- фізичний стрес, до якого призводять недостатність сну, виснажливі тренування в спортзалі, фітнес-клубі, басейні, виконання «через силу» неавтономної роботи і т.д.;
- гіповітаміноз і мікроелементози;
- зниження загального імунітету і розвиток на фоні імунодефіциту будь-якого екстрагенітального захворювання – риніту, ангіни, карієсу зубів і т.д. По кровоносних і лімфатичних судинах інфекція поширюється по організму і вражає «слабку ланку»;
- переохолодження;
- інсоляція (прийом сонячних ванн в природних умовах і в солярії);
- теплові процедури, включаючи прийом загальних ванн з температурою води вище 38 °С [2].

В останні роки поряд з підвищенням загальної частоти сальпінгофоритів зросла кількість їх «стертих» (латентних) форм, в клініці яких переважають слизистогнійні або сироподібні білі виділення, помірний біль, що локалізований у нижніх відділах живота, мізерні ациклічні маткові кровотечі, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Причому кожен із зазначених симптомів може проявлятися самостійно або поєднуватися лише з однією ознакою запалення. У подібних ситуаціях, як правило, не виникає необхідності у стаціонарному лікуванні, однак латентні форми сальпінгофоритів не менш небезпечні, ніж гнійні процес. У випадку неадекватної терапії ці форми легко переходять у рецидивний перебіг, супроводжуються порушеннями анатомії в малому тазі (формування щільних зрощень, гідросальпінксу) і розвитком синдрому хронічного тазового болю.

Таким чином, діагностика ВЗОМТ є серйозною проблемою не тільки для клініцистів, але навіть і для мікробіологів – ускладнює ситуацію географічна нерівномірність стійкості збудників до тих чи інших лікарських засобів, у тому числі зумовлена використанням препаратів, біоеквівалентність яких не підтверджена регуляторними органами з жорсткими вимогами, такими як US Food and Drug Administration (US FDA), UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA, UK) та ін. [1, 3].

Ефективність у поєднанні зі зручністю реалізації терапевтичної схеми – найбільш важливий критерій відбору препарату і схеми лікування запальних захворювань як в гінекологічній, так і в загальномедичній практиці. Другим важливим питанням при лікуванні як ІПСШ, так і загострень запальних захворювань, є безпека, яка залежить від ступеня токсичності застосовуваних лікарських засобів [1, 5, 6].

Вимоги Всесвітньої організації охорони здоров'я до препаратів для лікування ІПСШ [2]:

- ефективність не нижче 95%;
- доступність;
- низька токсичність і добра переносимість;
- повільний розвиток стійкості збудника до застосування лікарських засобів;
- можливість зниження кратності застосування;
- можливість перорального застосування;
- можливість використання під час вагітності та лактації.

Запорукою успіху лікування хворих із запаленням придатків матки в амбулаторно-поліклінічних умовах слід визнати появу пролонгованих форм пероральних хіміопрепаратів з широким спектром антимікробної дії.

Великий клінічний досвід застосування фторхінолонів (ФХ) свідчить про високу їхню ефективність при лікуванні різноманітних інфекцій різного генезу та локалізації. Основне клінічне значення ФХ визначається їхньою ефективністю при інфекціях, спричинених в першу чергу грамнегативними мікроорганізмами, у тому числі штамми, стійкими до інших антибактеріальних препаратів, а також деякими грампозитивними мікроорганізмами і бактеріями з внутрішньоклітинною локалізацією. Важливою перевагою ФХ є їхня висока біодоступність при вживанні всередину, яка дозволяє застосовувати ФХ перорально при важких, у тому числі генералізованих, інфекціях. ФХ характеризуються широким антимікробним спектром і володіють високою активністю проти основних збудників, що зустрічаються в акушерсько-гінекологічній практиці, – грампозитивні і грамнегативні, аеробні та анаеробні бактерії, мікобактерії, мікоплазми, хламідії, рикетсії, борелії [1, 7].

Провідні позиції в арсеналі сучасних антибактеріальних засобів групи ФХ займають завдяки своїм властивостям:

- практично унікальний для антимікробних засобів механізм дії – інгібіція ферменту бактеріальної клітини – ДНК-гідрازی;
- високий ступінь антибактеріальної активності;
- широкий спектр антимікробної дії, що включає грамнегативні та грампозитивні аеробні бактерії (деякі препарати ФХ активні відносно анаеробів), мікобактерії, хламідії, мікоплазми;
- невисока частота резистентності мікроорганізмів до ФХ;
- висока біодоступність при вживанні всередину;

- високий ступінь проникнення до тканин і клітин макроорганізму;
- тривалий період напіввиведення та наявність пост-анабіотичного ефекту, що визначає зручне дозування – 1–2 рази на добу;
- можливість поєданого застосування з іншими групами антибактеріальних засобів (бета-лактамами, аміноглікозидами, макролідами, глікопептидами, лінкозамідами, нітроїмідазолами);
- доведена в контрольованих клінічних дослідженнях висока ефективність під час лікування позалікарняних і госпітальних інфекцій практично будь-якої локалізації;
- можливості застосування для емпіричної терапії, в тому числі монотерапії, у випадку тяжких інфекцій в стаціонарі;
- задовільна переносимість препаратів, невисока частота побічних ефектів.

Препарат Ципролет А включає комбінацію ципрофлоксацину у тинідазолу (кожна таблетка, вкрита оболонкою, містить ципрофлоксацину гідрохлорид моногідрат, еквівалентно ципрофлоксацину 500 мг і тинідазолу 600 мг). Отже, Ципролет А може бути використаний в якості єдиного лікарського засобу, рекомендованого пацієнткам з латентними формами запалення придатків матки.

Ципрофлоксацин – протимікробний засіб широкого спектра дії, похідне ФХ, пригнічує бактеріальну ДНК-гіразу (топоізомерази II і IV, відповідальні за процес суперспіралізації хромосомної ДНК навколо ядерної РНК, що необхідно для зчитування генетичної інформації), порушує синтез ДНК, ріст і поділ бактерій; спричинює виражені морфологічні зміни (у тому числі клітинної стінки і мембран) і швидко загибель бактеріальної клітини.

Ципрофлоксацин збільшує проникність клітинної оболонки бактерій. Діє на бактерії, що знаходяться в фазі розмноження і в фазі спокою. Ципрофлоксацин чинить виражену протимікробну дію відносно аеробних грамнегативних і грампозитивних бактерій: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*.

Тинідазол – протипротозойний та протимікробний засіб, похідний імідазолу. Активний відносно *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа*, а також збудників анаеробних інфекцій – *Clostridium spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Eubacter spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.* і *Peptostreptococcus spp.*

Клінічними дослідженнями була доведена висока ефективність препарату Ципролет А при запальних процесах різної локалізації та етіології [2]. Згідно з результатами проведеного дослідження [1, 3] було виявлено, що на 10-ту добу терапії досягнуто 100% клінічного ефекту та 92% ефективність мікробіологічної дії. За 30 діб збільшення позитивного поєданого ефекту відбулося лише на 5%, що свідчить про недоцільність проведення пролонгованої терапії. Це означає, що стандартна тривалість терапії препаратом Ципролет А при максимальній ефективності щодо інфекції статевих шляхів має мінімальний негативний вплив на інші системи організму. Доведена ефективність та зручність застосування препарату Ципролет А дозволяє використовувати 10-денний курс в амбулаторних умовах для ефективної санації вогнища запалення у жінок із сальпінгоофоритом.

Воспалительные заболевания органов малого таза
Е.Н. Гопчук

Сальпингоофорит относится к наиболее распространенным заболеваниям воспалительной этиологии среди женщин. Каждой пятой женщине, которая перенесла сальпингоофорит, грозит бесплодие. Эта патология может быть причиной высокого риска внематочной беременности и патологического течения беременности и родов. Учитывая актуальность и распространенность воспалительных процессов органов малого таза, особенно важен правильный выбор противомикробного препарата для своевременного лечения женщин. Монотерапия комбинированным препаратом Ципролет А является клинически и микробиологически эффективной, уменьшает длительность антибактериальной терапии и имеет экономические преимущества.

Ключевые слова: сальпингоофорит, воспаление органов малого таза, Ципролет А.

Inflammatory diseases of the pelvic organs
O.M. Gorchuk

Salpingo-oophoritis is one of the most often inflammation diseases among women. Infertility threatens every fifth woman, who has suffered from salpingo-oophoritis. This pathology may be a cause of high risk of ectopic pregnancy and pathological duration of pregnancy and delivery. Given the urgency of spreading of inflammatory processes of pelvic organs, it is very important to choose proper antibiotic for early curing of women. Monotherapy with combined drug Ciprolet A is clinically and microbiologically effective, decreases duration and cost of antibiotic therapy.

Key words: salpingo-oophoritis, pelvic organs inflammation, Ciprolet A

Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gorchuk@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боднарчук Н.Д. Нормальна мікрофлора порожнини піхви та її зміни в жінок у різні вікові періоди / Н.Д. Боднарчук // Бук.мед.вісник. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 128–131.
2. Гопчук О.М. Сучасний стан проблем запальних захворювань придатків матки (огляд літератури) / О.М. Гопчук // Здоровье женщины. – 2011. – № 7. – С. 54–58.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая оценка эффективности пролонгированной формы офлоксацина (Zapocin OD) в лечении больных острым сальпингоофоритом // Вопросы гинекологии акушерства перинатологии, 2004, 3, 2, 43–46.
4. Dewitt J. Tubo-ovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications? / J. Dewitt // Vol. 2010. Article ID 847041. 5 p.
5. Ross J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease / J. Ross, P. Judlin, L. Nilas // Int. J. of STD and AIDS. – 2007. – Vol. 18, № 10. – P. 662–666.
6. Taylor-Robinson D. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease / D. Taylor-Robinson // Int. J. STD AIDS. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 18–24.
7. Workowski K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / K.A. Workowski, S. Berman // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2010. – Vol. 59, № 12 RR. – P. 63–67.

Статья поступила в редакцию 13.10.2015

Сучасні підходи до ранньої діагностики внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених

І.І. Редько

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

З метою вдосконалення ранньої діагностики внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених апробовані методи експрес-діагностики, вивчені дані перинатального анамнезу, особливості клінічного перебігу. Розроблені критерії діагностики внутрішньоутробних вірусних інфекцій та алгоритм диференціальної діагностики моно- та мікст-форм інфекцій.

Ключові слова новонароджені, внутрішньоутробні вірусні інфекції, діагностичні критерії.

Незважаючи на досягнуті успіхи в удосконаленні перинатальної допомоги вагітним та новонародженим (НН) в Україні, в структурі причин перинатальної, неонатальної смертності та захворюваності значуща питома вага належить внутрішньоутробним інфекціям (ВУІ) [2–4]. Складність розв'язання проблеми ВУІ зумовлена відсутністю в більшості випадків верифікації збудника. Серед збудників ВУІ одне з перших місць належить вірусам. На сьогодні найбільш вивченими інфекціями у вагітних, плодів та НН є бактеріальні інфекції, інфекції групи TORCH та інфекції, що передаються статевим шляхом [1, 3–6]. Значущість внутрішньоутробних вірусних інфекцій (ВВІ) в патології НН лишається маловивченою. Значна поширеність вірусних інфекцій у вагітних визначає зростання ВУІ плода, коли не проводиться профілактика та лікування інфекцій у вагітної або несвоєчасний діагноз призводить до неадекватної терапії з формуванням персистивної або латентної інфекції [2, 4–5, 7–8]. Відомо, що респіраторні віруси під час вагітності створюють умови для активації персистивних або хронічних герпетичних інфекцій, що збільшують вірогідність внутрішньоутробного інфікування плода [7–8]. Найбільш потенційну небезпеку для плода та НН становлять герпес-віруси, а також респіраторні віруси: грипу, парагрипу, аденовірус, респіраторно-синцитіальний та ентеровірус, з якими пов'язують не тільки перинатальну смертність, але й розвиток респіраторного дистрес-синдрому, гастроінтестинальних, метаболічних порушень, анемії, перинатальних пошкоджень ЦНС, кардіореспіраторних розладів, гнійно-септичних інфекцій [1–3]. Ураховуючи, що етіологічна верифікація ВВІ у НН потребує як економічних витрат, так і тривалого часу, це вимагає вдосконалити ранню діагностику.

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику ВВІ у НН шляхом впровадження експрес-методів діагностики, визначити фактори ризику перинатального анамнезу, особливості клінічного перебігу та лабораторних даних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих НН з підозрою на ВУІ в перші 3 доби життя.

Критеріями включення в обстеження були дані анамнезу: перенесена жінкою гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ), реактивна TORCH-інфекція під час даної вагітності, за даними ультразвукового обстеження – матково-плацентарна інфекція під час вагітності, передчасні пологи; з боку дитини: клінічні маркери – народжені з малою масою тіла (недоношені, внутрішньоутробна гіпотрофія, затримка внутрішньоутробного розвитку), РДС, вроджена пневмонія, клінічні прояви респіраторної інфекції у перші 3 доби життя (риніт, кон'юнктивіт, фарингіт, бронхіт), неврологічна симптоматика з народження, ранній жовтяничний синдром. Критеріями виключення із обстеження були: супутня тяжка патологія

(вроджені або спадкові аномалії), гестаційний вік менше 25 тиж та більше 41 тиж.

Предметом поглибленого дослідження стала група з 224 хворих НН із ВВІ (31,6%), серед яких доношених – 132 (58,9%), недоношених – 92 (41,1%); хлопчиків – 139 (62%) та дівчаток – 85 (38%). Контрольну групу склали 30 здорових НН.

Використовували загальноклінічні методи та спеціальне дослідження. Етіологічну верифікацію ВВІ проводили в перші 3 доби життя при надходженні дитини у неонатологічне відділення пологових будинків або у відділення реанімації та у їхніх матерів після пологів. Специфічна діагностика вроджених грипу, парагрипу, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної (РС) інфекції проводили за допомогою методів прямої імуофлюоресценції, імунохроматографічного аналізу (ІХА), серодіагностики (парні сироватки в реакції пасивної гемаглютинації) та на підставі результатів гістологічного та цитологічного дослідження послідів. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були змиви та зскрібки с носової частини глотки, кров із вени пупкового канатика та периферійної вени.

Специфічну діагностику вродженої ентеровірусної інфекції (ВЕІ) проводили за допомогою культурального методу з використанням курячих ембріонів (HEL) та модифікованої реакції зв'язування комплементу (м-РЗК) із застосуванням полі- та моновалентних ентеровірусних діагностичних сироваток на імуоферментному аналізаторі. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були кров із вени пупкового канатика та периферійної вени, фекалії. Специфічну діагностику інфекцій групи TORCH проводили методом імуоферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Матеріалом для обстеження у дітей були кров, сеча, слина та спинномозкова рідина, у матерів – кров.

Бактеріологічне обстеження НН та їх матерів проведено дворазово при надходженні дитини до відділення реанімації або до неонатального відділення пологового будинку та в динаміці перебування в стаціонарі. Матеріалом для бактеріологічного дослідження у дітей були фекалії, змиви з носової частини глотки, гній, кров, спинномозкова рідина, у матерів – змиви з носової частини глотки, виділення з піхви.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв. Використовували метод неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна та системний кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед загальної кількості обстежених ВУІ верифіковано у 708 (84,9%) хворих НН, серед яких ВВІ верифіковано у 224 (31,6%). Серед 224 дітей з ВВІ верифіковано: у 77 (34,4%) – мікст-вірусні інфекції, у 62 (27,7%) – вірусно-бактеріальні інфекції, у 53 (23,6%) – мікст-вірусно-TORCH-інфекції та моновірусні інфекції – у 32 (14,3%). У дітей з ВВІ при верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначений у 15,6%, парагрипу – у 20,5%, аденовірус – у 40,6%, РС-вірус – у 27,2%, ентеровіруси – у 48,2%, цитомегаловірус – у 56,6%, вірус простого герпесу – у 22,6%.

За результатами проведених лабораторних досліджень з метою етіологічної верифікації ВВІ у НН доведено, що поряд з кла-

сичними методами діагностики (люмінесцентна мікроскопія, культуральний метод, серодіагностика) доцільно застосовувати в практичній діяльності нові методи діагностики – ІХА для діагностики грипа, аденовірусної та РС-інфекції та метод м-РЗК для діагностики ентеровірусної інфекції, про що свідчить отримання високого відсотка співпадання етіологічного діагнозу (85–95%). Апробація даних методик свідчать, що головною перевагою методів ІХА та м-РЗК є прискорений та швидкий результат, що дозволяє провести ранню діагностику та вважати дані методи експрес-методами діагностики ВВІ. Крім того, перевагою методу ІХА є постановка діагностичної проби без транспортування, «біля ліжка хворого», швидкий (5–10 хв) та точний результат тесту. Метод м-РЗК дозволяє верифікувати діагноз на ранніх стадіях захворювання (1–2 доби), на відміну від культурального (28 днів), дає можливість швидко виявити не тільки антиген ентеровірусу, але і його серотип. Інновацією даного методу є поєднання класичної РЗК та ІФА із застосуванням діагностичних ентеровірусних сироваток. Методи ІХА та м-РЗК підвищують діагностичну розшифровку ВВІ з 10% до 85% та є економічними за витратами, що дозволяє заощаджувати на одному обстеженні до 80,6–120,9 грн.

На підставі методу м-РЗК вперше визначено роль різних серологічних типів ентеровірусів в структурі ВВІ у НН, серед яких переважали ентеро 68–71 – у 62,0%, ЕСНО – у 29,6% та Коксаки В – у 13,9%. Сполучення двох серотипів ентеровірусів спостерігали у 11,5% дітей та їхніх матерів.

За результатами досліджень частіше вагітні переносили ГРВІ у III триместрі вагітності ($p < 0,05$). При цьому обтяжений перебіг вагітності та пологів відзначали не тільки у вагітних з маніфестними формами гострої респіраторної інфекції, але і з інпапаратними формами. Несприятливим чинником для вагітної та плода, за отриманими даними, є відсутність профілактики та лікування ГРВІ під час вагітності, особливо при її несприятливому перебігу. У жінок, які за даними анамнезу, «не хворіли» на ГРВІ (20%), але мали ускладнення вагітності та пологів, теж спостерігалось народження дітей з ВВІ. Усе це може свідчити про те, що, з одного боку, ГРВІ у вагітних можуть розвиватися в інпапаратній формі, а з другого – в такій ситуації народження дітей з ВВІ може бути результатом не тільки впливу гострої вірусної інфекції на організм жінки, але й порушення життєдіяльності плода. Спостереження засвідчили, що ускладнення вагітності спостерігаються під впливом ГРВІ незалежно від виду респіраторного вірусу та незалежно від вираженості клінічних симптомів у вагітної.

За отриманими даними, несприятливим фактором для плода також була наявність у більшості жінок загострень хронічних генітальних та екстрагенітальних інфекцій під час даної вагітності, лікування яких або не проводили, або проводили без ефективної санації, про що може свідчити високий відсоток недоношених НН у групах із мікст-вірусними та вірусно-бактеріальними інфекціями. В усіх випадках народження хворих на ВВІ НН спостерігали обтяжений перебіг антенатального періоду в матерів у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Передчасне народження дітей та летальність при ВВІ спостерігалися при ускладненнях перебігу вагітності та пологів у вигляді: прееклампсії, передчасному відшаруванні плаценти, вилитті навколоплідних вод за 12 год і більше та за наявності асфіксії у пологах в сполученні з запальними ураженнями посліду ($p < 0,05$). Втрата дітей відбувалася в основному за рахунок недоношених НН.

У дослідженні визначено особливості клінічного перебігу ізолюваних та мікст-форм вірусних інфекцій. При моно-інфекціях перебіг захворювання характеризувався середнім ступенем тяжкості у більшості випадків (71,9%) у вигляді обструктивного бронхіту, ринофарингіту, кон'югаційної жовтяниці затяжного перебігу, гіпоксичної кардіоміопатії та виявлено найменшу чисельність недоношених дітей (6,2%). Летального завершення захворювання не зареєстровано.

При мікст-вірусних інфекціях недоношені склали 45,5%. У більшості (74,3%) недоношених захворювання мало тяжкий пе-

ребіг з перших годин життя за рахунок РДС, внутрішньоутробної пневмонії, гіпоксично-ішемічного та інфекційного ушкодження ЦНС, ураження серцево-судинної системи: вроджені міокардити (9,1%), гіпоксичні та інфекційні кардіоміопатії. У більшості доношених при мікст-вірусних інфекціях захворювання мало перебіг середнього ступеня тяжкості з ураженням дихальних шляхів (бронхіт, ринофарингіт) та тяжкий перебіг – у 21,4% – у вигляді вродженої вогнищевої пневмонії, інфекційної та гіпоксичної кардіоміопатії, гіпоксично-інфекційного ураження ЦНС. Летальне завершення захворювання зареєстровано у 3,9% недоношених дітей.

При мікст-вірусно-бактеріальних інфекціях визначено найбільшу питому вагу недоношених (51,6%) та переважно тяжкий перебіг захворювання у хворих НН. У недоношених захворювання мало тяжкий перебіг з перших годин життя за рахунок РДС, вродженої пневмонії (68,7%), інфекційного міокардиту (25%) та інфекційно-гіпоксичного ушкодження ЦНС – дифузний набряк головного мозку, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) II–III ступеня. При зазначеному варіанті перебігу ВВІ відзначено найбільш високу летальність – 11,3%.

Характерним для перебігу мікст-вірусно-TORCH-інфекцій було домінування уражень ЦНС, у тому числі ізолюваних церебральних форм – у 22,6%, зумовлені цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом простого герпесу (ВПГ) та токсоплазмозом; гепатобіліарної системи у вигляді гепатиту – у 16,9% у сполученні з ураженням органів дихання. Летальність у даній групі складала 3,4% у недоношених дітей.

Установлено, що найбільш тяжкий перебіг, високий ризик летальності й інвалідизації визначається при мікст-вірусно-бактеріальних інфекціях та при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях у недоношених НН. За результатами досліджень, летальність дітей при ВВІ, незважаючи на проведену комплексну терапію, була пов'язана у більшості випадків з тяжким антенатальним ураженням, незрілістю дитини, тяжким ураженням вісцеральних органів та імунної системи.

На підставі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних методом неоднорідної послідовної процедури Вальда–Генкіна (Гублер Є.В., 1978) уперше в дослідженні розроблені діагностичні критерії ВВІ, алгоритм диференціальної діагностики моно- та мікст-вірусних інфекцій. Ураховуючи, що вірусологічна або бактеріологічна діагностика етіології ВВІ НН потребує як економічних витрат, так і довготривалого часу, використання діагностичних критеріїв допомагає в ранній діагностиці за клінічними даними. Кожний показник розбивали на градації згідно з методами процедури, визначали діагностичний коефіцієнт (ДК) градації та інформативність (І) ознаки.

До основних діагностичних критеріїв при моноінфекції віднесені анамнестичні та клінічні дані, які мали ДК від +6,2 до +2,0 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від +14,8 до +5,6 при $I > 1,26$. Відповідно до розроблених значень ДК, при моновірусній інфекції виділені основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність під час даної вагітності у матері ГРВІ в III триместрі вагітності та анемії; порушення загального стану дитини при народженні середньої тяжкості; синдром вегетовісцеральних порушень ЦНС; ретинальні крововиливи на очному дні; гастроінтестинальний синдром; лабораторні: гіпербілірубінемія, помірне підвищення концентрації КФК-МВ.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусних інфекціях віднесені анамнестичні та клінічні дані, які мали ДК від -11,1 до -1,1 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від -11,6 до -1,5 при $I > 1,26$. Відповідно до розроблених значень ДК, при мікст-вірусних інфекціях виділені основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність у матері безпліддя, запальних гінекологічних захворювань, хронічної ВПГ1-інфекції, прееклампсії та відшарування плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні ≤ 2500 г, асфіксія легкого ступеня при народженні, наявність ателектазів, РДС, гіпоксичної кардіоміопатії, синдрому

пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні: тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія, помірне збільшення концентрації КФК-МВ, помірна лейкопенія.

До основних діагностичних критеріїв при вірусно-бактеріальних інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від -13,0 до -8,8 при I>1,0 та лабораторні дані, які мали ДК від -10,0 до -2,0 при I>2,0. Відповідно до високих значень ДК, для вірусно-бактеріальної інфекції характерними були основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері гінекологічних захворювань, хронічної соматичної патології, хронічної герпетичної інфекції, ерозії шийки матки, загрози переривання вагітності в 2-й половині та ГРВІ в 2-й половині вагітності, допологове вилиття нав-колоплідних вод; народження дітей з масою тіла ≤2501 г, асфіксія легкого ступеня, внутрішньоутробна пневмонія, РДС (ателектази, ХГМ), синдром пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні критерії: високий вміст АлАТ, АсАТ, гіпербілірубінемія, лейкоцитоз, підвищення концентрації КФК-МВ.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від -13,1 до -3,0 при I>1,3 та лабораторні дані, які мали ДК від -11,5 до -5,2 при I>1,0. Відповідно до значень ДК, хворі даної групи мали такі основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері хронічної ЦМВІ та ВПГ-інфекції, викиднів в анамнезі, гінекологічних захворювань, хронічного токсоплазмозу, ерозії шийки матки, прееклампсії, хронічної соматичної патології, відшарування плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні ≤2500 г, асфіксія при народженні, внутрішньоутробна пневмонія, РДС, гепатит, синдром пригнічення ЦНС, гіпертензійно-гідроцефальний синдром та підвищена нервово-рефлекторна збудливість, на НСГ – субепендимальні кисти; лабораторні критерії: підвищений вміст АлАТ, лейкоцитоз, гіпербілірубінемія.

Для діагностики характеру інфекції у НН розроблені алгоритми диференціальної діагностики всіх можливих варіантів інфекції. Диференціально-діагностичні можливості вище при диференціюванні моновірусної з мікст-формами інфекції, ніж при диференціюванні мікст-інфекції між собою. Однак високі дискримінантні властивості, що встановлені для кожної з пар інфекцій, дозволяють утворити високонадійний інтегральний алгоритм діагностики характеру інфекції у НН (малюнок).

Современные подходы к ранней диагностике внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных И.И. Редько

С целью усовершенствования ранней диагностики внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных апробированы методы экспресс-диагностики, изучены данные перинатального анамнеза, особенности клинического течения. Разработаны критерии диагностики внутриутробных вирусных инфекций и алгоритм дифференциальной диагностики моно- и микст-форм инфекций.

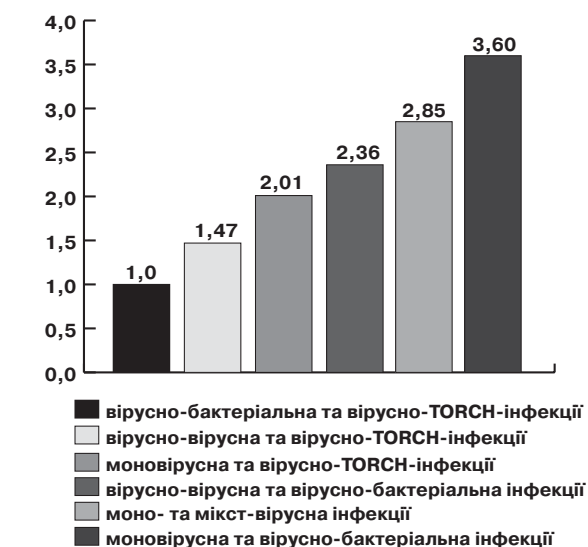
Ключевые слова: новорожденные, внутриутробные вирусные инфекции, диагностические критерии.

Сведения об авторе

Редько Ирина Ивановна – ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, ул. Комарова, 12; тел.: (050) 561-41-25

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Долгушина Н.М. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей / Н.М. Долгушина, А.Д. Макарария. – М.: Трианда-Х, 2009. – 144 с.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии / [ред. О.В. Макаров, В.А. Алешкин, Т.Н. Савченко]. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
3. Неонатология: навч. Посібник / За ред. Т.К. Знаменської. – К.: Асоціація неонатологів України, Макарів: Софія, 2012. – С. 576–643.
4. Неонатология: национальный учебник: у 2-х т. / За ред. Проф. Е.Е. Шунько. – К., 2014. – Т. 2. – 960 с.
5. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т.К. Знаменской. – К.: Standart Digital Print, 2008. – 200 с.



Комплексний показник діагностичної значущості для диференціювання різних видів інфікування НН

Апробація діагностичного алгоритму встановила, що правильні діагнози склали 95,8% випадків, невизначені – 4,2%. Помилкових діагнозів не спостерігалось.

ВИСНОВКИ

1. На підставі апробації та впровадження експрес-методів діагностики внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених в ранні терміни (в перші 3 доби) визначено питому вагу вроджених вірусних інфекцій серед хворих новонароджених з підозрою на інфекцію – 31,6% та визначено вірусологічні варіанти, зокрема мікст-вірусно-вірусні – 34,4%, вірусно-бактеріальні – 27,7%, мікст-вірусно-TORCH – 23,6% та моновірусні – 14,3%.
2. Розроблені діагностичні критерії внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених дозволяють провести ранню діагностику зі своєчасним призначенням етіопатогенетичного лікування.
3. Проведені дослідження підтвердили високу надійність діагностичних критеріїв, що дозволяє рекомендувати їх для клінічного застосування.

The modern approaches of early diagnostics of newborns congenital viral infections I.I. Redko

For optimization early diagnostics of congenital viral infections of newborns testing of express diagnostic methods, research of perinatal anamnesis, clinical course features. The criteria for the diagnostics of congenital viral infections and algorithm for the differential diagnosis of isolated and mixt-form infections are developed.

Key words: newborns, congenital viral infections, diagnostics criteria.

<http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>.

6. Update on TORCH Infections in the Newborn Infant: Advances in Congenital Infections. – http://www.medscape.com/viewarticle/472409_7.
7. Viral Infections and Pregnancy / T.Marino, B.Laartz, S.E.Smith et al. Medscape, 2011. –
8. Tregoning J.S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology / J.S. Tregoning, J. Schwärze // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 74–98.

Статья поступила в редакцию 30.07.2015

Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду у дітей, народжених від матерів із гестаційним цукровим діабетом

Н.Ю. Леміш, Ю.Ю. Бобик, Р.М. Міцода
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Метою дослідження було вивчення особливостей перебігу антенатального та раннього неонатального періоду у дітей, народжених від матерів з гестаційним цукровим діабетом, з метою вдосконалення алгоритму їх ведення. У статті представлені результати вивчення перинатальних наслідків у 50 жінок із гестаційним цукровим діабетом. Установлено, що в їх новонароджених достовірно вища, у порівнянні із контрольною групою, частота діабетичної фетопатії, асфіксії, гіпоглікемії, ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС, кон'югаційної жовтяниці, респіраторного дистрес-синдрому, а також втрати маси тіла новонароджених.

Ключові слова: гестаційний цукровий діабет, перинатальні ускладнення.

Протягом останніх років спостерігається погіршення здоров'я новонароджених. Серед негативних антенатальних факторів, які ускладнюють внутрішньоутробний розвиток плода, значне місце належить гестаційному діабету (ГД), поширеність якого серед вагітних має тенденцію до зростання.

Незважаючи на успіхи акушерської діабетології, вагітність у жінок із ГД супроводжується високою частотою акушерських і перинатальних ускладнень [2, 16, 20], при цьому при інсулінзалежному ГД вони важчі, ніж при дієтоконтрольованому [1, 4]. Перинатальна смертність при ГД складає від 0,6% до 2,0% [12, 14], а частота передчасних пологів коливається від 3,4% до 31,0% [3, 10, 11]. Гіперглікемія та гіперінсулінемія у плода призводить до активації клітинного метаболізму і збільшення зросто-масових параметрів [1, 15]. Великі розміри плода, виражений шар підшкірної жирової клітковини, неврологічна і морфологічна незрілість зумовлюють синдром діабетичної фетопатії, яка спостерігається у 5,3–56,4% випадків [2, 13]. У новонароджених від матерів із ГД, нерідко спостерігаються пологові травми, зокрема, перелом ключиці, парез Ерба, частота яких складає відповідно 6,0–19,0% [18] та 2,6–7,8% [2, 13], а у 20,0–70,0% із них діагностують порушення мозкового кровообігу травматичного генезу [18]. Асфіксія у дітей, народжених від матерів із ГД, спостерігається у 4,0–42,0% випадків [5, 8], а синдром дихальних розладів – у 2,0–31,0% [10, 14, 17]. Діти, народжені від матерів із ГД, є групою високого ризику щодо розвитку синдрому перинатального ураження ЦНС [2, 5, 7], який діагностують у 26,4–52,0% новонароджених. Уроджені вади розвитку, переважно у вигляді вад серця, спостерігаються у 1,3–4,5% випадків [5, 8].

Дані різних дослідників щодо частоти гіпоглікемії у новонароджених суттєво відрізняються: від 12,5% [19] до 68,5% [12], що, ймовірно, пов'язано з різним ступенем компенсації ГД матері. У 8,3–77,0% новонароджених від матерів із ГД відзначається кон'югаційна жовтяниця [5, 15].

Таким чином, висока захворюваність дітей, народжених від матерів із ГД, є важливою не лише медичною, а й соціальною проблемою.

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу антенатального та раннього постнатального періоду у дітей, народжених від матерів із гестаційним цукровим діабетом, з метою вдосконалення алгоритму їх ведення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 50 новонароджених від пацієнток із ГД, що народилися у пологових будинках Закарпатської області протягом 2011 – початку 2015 р. (основна група). Контрольну групу склали 50 дітей від здорових матерів, які народжували вперше. Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду оцінювали відповідно до Наказу МОЗ України № 67 від 13.02.2006 р. [9].

У дослідження не включали дітей від жінок із цукровим діабетом 1-го або 2-го типу, матері яких палили або вживали медичні препарати, які могли вплинути на метаболізм глюкози, чи відмовилися взяти участь у дослідженнях.

Рівень глюкози у плазмі венозної крові визначали гексокіназним методом, а глікозильованого гемоглобіну – імунотурбідиметричним методом за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Для оцінювання стану плода проводили кардіотокографічне дослідження за допомогою кардіомонітора «Sonicaid», а також доплерографію швидкості кровотоку в маткових артеріях, артерії пупкового канатика, аорті і середній мозковій артерії за допомогою апарату «Aloka SSD-2000», який обладнано блоком пульсівної хвилі і функцією кольорового доплерівського картування.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням програми Statistica 6.1 for Windows із урахуванням обчислювальних методів, рекомендованих для біології та медицини. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05. Кількісні ознаки представлені як $M \pm \sigma$, де M – середнє значення, σ – стандартне відхилення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних основної групи складав $27,32 \pm 4,98$, а контрольної групи – $22,60 \pm 3,79$, $p < 0,0001$.

На підставі проведеного глюкозотолерантного тесту діагноз ГД був встановлений у 32 (64,0%) у II, а у 18 (36,0%) – у III триместрі. Рівень глікозильованого гемоглобіну на час виявлення ГД складав $6,7 \pm 0,78\%$.

У 27 (54,0%) вагітних ГД був компенсований тільки дієтою (A1), а 26 (46,0%) із них було призначено інсулін у зв'язку із неможливістю протягом 1–2 тиж досягнення цільових рівнів глікемії (A2).

Вагітність у жінок із ГД у багатьох випадках перебігала на тлі екстрагенітальних захворювань, зокрема ожиріння ($p < 0,0001$), анемії ($p = 0,0126$), дисфункціональних розладів щитоподібної залози ($p = 0,0034$), хронічної артеріальної гіпертензії ($p = 0,0131$) та хронічного пієлонефриту ($p = 0,0239$).

Теперішня вагітність у жінок основної групи достовірно частіше була ускладнена загрозою переривання вагітності ($p < 0,0001$), багатоводдям ($p < 0,0001$) та гестозами ($p = 0,0009$),

Таблиця 1

Антропометрична характеристика новонароджених

Показник	Основна група	Контрольна група
Маса тіла, г	3833±863,9*	3232±385,3
Довжина тіла, см	54,1±2,51*	50,0±1,99
Обвід голови, см	34,9±2,95*	33,6±1,15
Обвід грудей, см	34,76±2,26*	33,8±1,17

Примітка. * – статистична достовірність частоти ускладнень вагітності порівняно із контрольною групою (p<0,0001).

Таблиця 2

Аntenатальні та постнатальні ускладнення, абс. число (%)

Ускладнення	Основна група	Контрольна група
Асфіксія	17 (34,7)***	3 (6,0)
Діабетична фетопатія	12 (24,5)***	0
Гіпоглікемія	17 (34,7)***	3 (6,0)
Кон'югаційна жовтяниця	12 (24,5)*	4 (8,0)
Респіраторний дистрес-синдром	8 (16,3)*	2 (4,0)
Ішемічно-гіпоксичне ураження ЦНС	11 (22,4)**	1 (2,0)
Втрата маси тіла новонароджених, г	269,1±110,90****	125,5±27,31

Примітки: p – статистична достовірність частоти ускладнень вагітності порівняно із контрольною групою (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001, **** – p<0,0001).

причому прееклампсія у них спостерігалася у 3,4 разу частіше порівняно із контрольною групою (p=0,0046).

У 14 (28,0%) роділець основної групи пологи були передчасними і відбулися в середньому у 33–34 тиж (p=0,0015). Передчасний розрив плодних оболонок спостерігався у 8 (16,0%) випадках (p=0,5657). Оперативне розродження шляхом кесарева розтину було проведено у 29 (58,0%) жінок із ГД (p<0,0001): у 9 (31,0%) планово та у 20 (69,0%) в ургентному порядку (p=0,0025). Показаннями для проведення планового кесарева розтину у 7 випадках (24,1%) був крупний (гігантський) плід, у 2 (6,9%) сидничне передлежання та неспроможність рубця на матці (p>0,05). Основними показаннями для проведення ургентного кесарева розтину був дистрес плода – у 11 (37,93%), p=0,0448; діабетична фетопатія за результатами УЗД – у 5 (17,2%), неефективність лікування прееклампсії – у 3 (10,3%) та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 1 (3,5%), однак ця різниця у групах не була статистично значущою, p>0,05.

В основній групі народилися 26 (52,0%) дівчаток та 24 (48,0%) хлопчиків, у контрольній відповідно 27 (54,0%) та 23 (46,0%), p=0,8416. Антенатальна загибель плода відзначена в 1 випадку (2,0%).

Маса тіла у новонароджених основної групи коливалася в межах 2000–6050 г. Тільки у 2 новонароджених вона була < 2500 г. У 17 (34,0%) із них – 4000–5000 г (p=0,0002), а у 4 (8,0%) > 5000 г, p=0,0439, що співпадає із відомими даними [1, 14, 17]. При цьому, із 14 (28,0%) дітей, що народилися у терміні до 37 тиж (p=0,0015), у 12 (85,7%) недоношених новонароджених маса тіла відповідала розмірам доношеного плода (>2500 г), що можна розглядати як ознаку діабетичної фетопатії.

Антропометрична характеристика новонароджених наведена у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, новонароджені основної групи були більшими за всіма антропометричними показниками, p<0,0001.

При оцінюванні стану новонароджених за шкалою Апгар було встановлено, що перша оцінка у 37 (75,5%) дітей основної групи коливалася від 5 до 7 балів, > 7 – у 12 (24,5%) (середнє значення – 6,8±0,91, у контрольній – 7,9±0,73, p<0,0001), що близько до значень, наведених В.І. Краснопольським [6]. На 5-й хвилині у 45 (91,8%) новонароджених оцінка за шкалою Апгар складала > 7 балів.

У нашому дослідженні 17 (34,7%) дітей народилися у стані асфіксії (p=0,0006), що узгоджується із даними, отриманими

Ф.Ф. Бурмулковою та співавторами для групи 453 вагітних із ГД, у яких приблизно порівну цукровий діабет був компенсований дієтою та інсуліном [2]. Асфіксія при народженні та порушення плацентарного кровообігу призвели до ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС у 22,4% новонароджених від матерів основної групи (p=0,0024). Підвищена нервова збудливість, дрібно розмашистий тремор, горизонтальний ністагм та знижений м'язовий тонус спостерігалася у 6 (12,2%), а загальна квалітет – у 3 (6,1%) дітей основної групи та у 1 (2,0%) – контрольної, p=0,3112.

Уроджена вада серця була виявлена у 1 (2,0%, p>0,05) новонародженого основної групи (дефект міжшлункової перетинки).

Серед новонароджених основної групи перелом ключиці спостерігався у 1 (2,0%) випадку, парез Ерба – у 3 (6,1%), кефалогематома та внутрішньошлункові крововиливи – у 1 (2,0%), однак ця різниця не була статистично значущою (p>0,05).

У нашому дослідженні фенотипічні ознаки діабетичної фетопатії відзначалися у 12 (24,5%) новонароджених, p=0,0003. Найчастіше зустрічалися сполучення таких ознак, як пастозність обличчя і м'язів тканин, місяцеподібне обличчя, коротка шия, гепатомегалія, гіпертрихоз.

Гіпоглікемія спостерігалася лише у кожного третього новонародженого (p=0,0006), що свідчить про задовільну компенсацію ГД матері, а також своєчасний початок парентерального введення 10% розчину глюкози. Середнє значення рівня глюкози у крові при народженні складало 2,4±0,72 ммоль/л. Гіпоглікемія зберігалася протягом 2 год після пологів тільки у 7 (14,3%) новонароджених основної групи.

Поліцитемія та незрілість ферментних систем печінки у новонароджених від матерів із ГД сприяють розвитку гіпербілірубінемії, яка була діагностована у 12 (24,5%) новонароджених (p=0,0281), при цьому важких її форм не відзначено.

Синдром дихальних розладів ускладнив перебіг раннього неонатального періоду відповідно у 16,3% та 4,0% обстежених дітей, p=0,0449, що близько до літературних даних [8, 5, 7]. Потреба у кисневій підтримці спостерігалася у 8 дітей, а з них у зв'язку із респіраторним дистрес-синдромом II ступеня були переведені у відділення інтенсивної терапії та реанімації новонароджених.

Інфекційні захворювання відзначали у 2 (4,1%) новонароджених основної групи у вигляді вродженого везикульозу, що сполучалося із внутрішньоутробною пневмонією, однак ця різниця не була статистично значущою, p=0,1513.

Втрата маси тіла новонароджених від матерів із ГД коливалася від 110 до 520 г (середнє значення 269,1±110,90, у контрольній групі – 125,5±27,31, $p < 0,0001$), причому більше 8% – у 14 (28,6%) дітей основної групи, $p < 0,0001$.

Усі новонароджені після проведеного лікування були випи-сані у задовільному стані.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження показало, що у дітей, народжених від матерів із гестаційним діабетом (ГД) спостерігається висока частота ускладнень антенатального та раннього неонатального

Состояние новорожденных и течение раннего неонатального периода у детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом Н.Ю. Лемиш, Ю.Ю. Бобик, Р.М. Мицода

Целью исследования было изучение особенностей течения антенатального и раннего неонатального периода у детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, с целью усовершенствования алгоритма их ведения. В статье представлены результаты изучения перинатальных исходов у 50 женщин с гестационным сахарным диабетом. Установлено, что у их новорожденных достоверно выше, по сравнению с контрольной группой, частота диабетической фетопатии, асфиксии, гипогликемии, ишемически-гипоксического поражения ЦНС, конъюгационной желтухи, респираторного дистресс-синдрома, а также потери массы тела новорожденных.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, перинатальные осложнения.

періоду, зокрема, діабетичної фетопатії, асфіксії, гіпоглікемії, ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС, кон'югаційної жовтяниці, респіраторного дистрес-синдрому, а також втрати маси новонароджених.

Отримані результати свідчать про необхідність покращання ендокринологічного обстеження вагітних на предмет своєчасного виявлення ГД та вдосконалення алгоритму ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних із гестаційним цукровим діабетом.

The state of newborns and the course of early neonatal period among neonates, born from mothers with gestational diabetes mellitus N.Y. Lemish, Y.Y. Bobik, R.M. Mitsoda

The aim of the study was investigation of the antenatal and early neonatal period course among the neonates, born from the mothers with gestational diabetes mellitus in order to improve the algorithm of their management. In the article the results of study of perinatal outcomes of 50 women with gestational diabetes are shown. It is indicated, that neonates have a significantly higher, compared to the control group, incidence of diabetic fetopathy, asphyxia, hypoglycemia, hypoxic-ischemic central nervous system disorders, conjugated jaundice, respiratory distress syndrome, and also weight loss of the newborns.

Key words: gestational diabetes mellitus, perinatal complications.

Сведения об авторах

Лемиш Наталия Юрьевна – ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, ул. Собранецкая, 148; тел.: (0312) 64-38-34. E-mail: lemishny@gmail.com

Бобик Юрий Юрьевич – ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, ул. Собранецкая, 148; тел.: (050) 510-37-47

Мицода Роман Миронович – ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, ул. Собранецкая, 148

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / О.Н. Аржанова, И.М. Кветной, В.О. Полянова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, вып. 3. – С. 44-48.
2. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Ф.Ф. Бурмулкова, В.А. Петрухин, Р.С. Тишенина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, вып. 3. – С. 69-73.
3. Зухурова Н.К. Влияние сахарного диабета на течение беременности, родов и состояние новорожденных / Н.К. Зухурова, Б.Б. Негматжанова, С. Аль Хури // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2010. – № 1-2. – С. 12-15.
4. Капустин Р.В. Экспрессия сосудистотропных сигнальных молекул в ткани плаценты при гестационном сахарном диабете / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, В.О. Полянова // Молекулярная медицина. – 2012. – № 5. – С. 45-49.
5. Килина А.В. Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / А.В. Килина, М.Б. Колесникова // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 111-113.
6. Краснопольский В.И. Гестационный диабет: новый взгляд на старую проблему / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурмулкова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 3-6.
7. Мониторинг новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом / Л.С. Логутова, В.А. Петрухин, И.И. Бочарова [и др.] // Рос. Вестн. акушера-гинеколога. – 2013. – № 2. – С. 89-95.
8. Назарова С.И. Акушерские и перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете / С.И. Назарова // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2012. – № 1. – С. 72-78.
9. Наказ МОЗ України № 67 від 13.02.2006 р. «Про затвердження форм первинної облікової документації в закладах, що надають медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям, та інструкцій щодо їх заповнення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.content.net.ua/registration/content/ua1622/pages/f9488.html>. – Дата доступу: 06.09.15.
10. Новикова В.А. Особенности функционального состояния маточно-плацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://vestnik.kkb2-kuban.ru/pdf/10/03/10.pdf>. – Дата доступу: 06.09.15.
11. Диабетическая фетопатия при гестационном диабете / В.Д. Таджиева, Ф.А. Измайлова, Е.И. Косырева [и др.] // Мать и дитя: матер. XI Всерос. науч. форума. – М., 2010. – С. 234.
12. Boriboonhirunsarn D. Adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus / D. Boriboonhirunsarn, P. Talungjit, P. Sunsaeveithayakul, R. Sirisomboon // J. Med. Assoc. Thai. – 2006. – Vol. 89, № 4. – P. 23-28.
13. Esakoff T.F. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus / T.F. Esakoff, Y.W. Cheng, T.N. Sparks, A.B. Caughey // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200, № 6. – P. 672-674.
14. Farooq M.U. Maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus / M.U. Farooq, A. Ayaz, L. Ali Bahool, I. Ahmad // Int. J. Endocrinol. Metab. – 2007. – № 3. – P. 109-115.
15. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. The HAPO Study Cooperative Research Group [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707943>. – Дата доступу: 06.09.15.
16. Person M. Gestational diabetes Mellitus – experience of pregnant women, midwives, and obstetricians and the performance of screening. – Umea, Sweden: Media, 2009. – P. 28-29.
17. Saima Y.Q. Maternal and foetal outcomes in gestational diabetes / Y.Q. Saima, Y. Tayyaba, F. Iffat // J. Ayub. Med. Col.I Abbottabad. – 2012. – Vol. 24, № (3-4). – P. 17-19.
18. Induced and spontaneous delivery in women with gestational diabetes mellitus after 38 weeks in Slovenia / L. Steblovnik, A. Sketelj, M. Toma iè [et al.] // Abstracts of the 5th International symposium on diabetes and pregnancy. – Sorrento, 2009. – P. 579.
19. Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy; a retrospective multi-institutional study in Japan / T. Sugiyama, M. Saito, H. Nishigori [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2014. – № 103. – P. 20-25.
20. Wendand E. [et al.]. Gestational diabetes and pregnancy outcomes – a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/12/23>. – Дата доступу: 06.09.15.

Статья поступила в редакцию 30.09.2015

Клініко-гормональний статус у жінок при фізіологічній менопаузі та зі збереженою менструальною функцією

Л.В. Гінчицька, І.В. Левицький, О.В. Нейко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнок клімактеричного віку з метою визначення нейровегетативних порушень та гормонального стану жінок з фізіологічною менопаузою та зі збереженим менструальним циклом. Представлені результати концентрацій гонадотропних та статевих гормонів.

Ключові слова: менопауза, гормональний баланс, лікування.

Тривалий час домінувала гіпотеза, що початок клімаксу зумовлений первинними змінами гіпоталамічних центрів зі зниженням їх чутливості до естрогенів і неадекватним підвищенням гонадотропнів гіпофізу (ФСГ і ЛГ). Тепер домінує гіпотеза про первинну недостатність продукції інгібіту старіючими яєчниками. Його зниження зумовлює підвищення рівня ФСГ, а потім і ЛГ [1–4, 11]. Тобто рівні ФСГ і інгібіну знаходяться в зворотній пропорційних співвідношеннях, що призводить до появи ановуляторних циклів і в подальшому – до повної атрезії фолікулів. Зупинка овуляції порушує циклічну секрецію естрадіолу і прогестерону, настає склероз яєчників і необоротно порушується фертильність. Протягом пременопаузи лишаються нормальними рівні естрадіолу і ЛГ [2–4, 10, 12].

Рецептори до естрогенів та прогестерону виявлені не лише в тканинах органів-мішеней (матка, яєчники, грудна залоза), але і в інших тканинах: у сечівнику, сечовому міхурі, м'язах тазового дна, клітинах мозку, міокарді, стінках артерій, кістковій тканині, шкірі, слизових оболонках рота, гортані, кон'юнктиві та ін. Вони активно беруть участь в підтримці нормальної життєдіяльності важливих систем (нервова, серцево-судинна, імунна і ін.), визначаючи клітинний синтез білка, ліпідів, енергетичних комплексів, активність ферментних систем, баланс основних електролітів, а також активність життєвих процесів в клітинах і, як результат, їхнє старіння і загибель [4–6, 9–12]. Як наслідок, на фоні дефіциту естрогенів в менопаузі, а інколи в пременопаузі, розвиваються різноманітні клінічні прояви цього дефіциту у вигляді хворобливих станів. Часто вони носять яскраво виражений характер, що слугує основою для виділення їх в окрему нозологічну форму – клімактеричний синдром (КС), який проявляється нейровегетативним (НВС), психоемоційним (ПЕС) і обмінно-ендокринним (ОЕС) симптомокомплексами [2, 5, 7].

Мета дослідження: встановити клінічні та гормональні зміни у жінок менопаузального віку з фізіологічною менопаузою та зі збереженою менструальною функцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеження починали зі збору скарг на момент огляду, після чого проводили гінекологічний огляд за загальноприйнятою схемою. У ході загальноклінічного обстеження оцінювали стан органів дихання, серцево-судинної системи, травного тракту, сечовидільної системи, нервової системи, пси-

хоємійної сфери, а також стан видимих слизових оболонок, шкіри і грудних залоз.

Для визначення залежності виникнення дефіциту статевих гормонів від тривалості періоду менопаузи жінки основної групи були розділені таким чином: I група основна – 42 (31,3%) жінки з фізіологічною менопаузою, середній вік яких складає $45,32 \pm 2,64$ року та тривалість перебування їх в менопаузі – Ia (n=22) – $2,08 \pm 0,62$ року, Ib (n=20) – $4,32 \pm 0,70$ року; II контрольна група – 29 (21,7%) жінок зі збереженим фізіологічним менструальним циклом, середній вік яких – $44,69 \pm 1,02$ року.

Даним жінкам проводили комплексне обстеження, яке включало: дослідження гормонального статусу, інструментальні методи (ультразвукове дослідження статевих органів, щитоподібної і грудних залоз, кольпоскопія). Про ступінь тяжкості клімактеричного синдрому судили по менопаузальному індексу Купермана в модифікації Є.В. Уварової [1, 3]. Кожний симптом оцінювали за ступенем вираженості від 0 до 3 балів, після чого за загальною сумою балів визначали ступінь тяжкості КС.

У рамках дослідження гормонального статусу проводили визначення низки гормонів імунохімічним методом з електрохімічною детекцією (ECLICA) за допомогою тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія) з використанням аналізатора «Cobas 6000». У фолікулярну фазу визначали концентрацію естрадіолу, ФСГ; в секреторну фазу – ЛГ, прогестерону. Концентрацію гормонів ЛГ, ФСГ виражали в МО/л, прогестерону – в нг/мл, естрадіолу – в пг/мл.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальноклінічне дослідження проводили за стандартною схемою, що передбачає з'ясування скарг на момент обстеження, анамнезу, а також об'єктивне терапевтичне і гінекологічне обстеження.

Виключення функції яєчників супроводжується розвитком КС, що проявляється у вигляді НВС, ПЕС та ОЕС порушень, вираженість яких у момент обстеження значною мірою визначалася тривалістю менопаузального періоду. Частота патологічних порушень та особливості перебігу НВС залежно від тривалості виникнення гіпоестрогенії, представлені в табл. 1.

Загалом спостерігається неоднорідність тенденцій зниження чи наростання симптомів НВС залежно від часу гіпоестрогенії. Так, у період від двох до п'яти років менопаузи спостерігається зменшення (майже в 2 рази) кількості жінок зі скаргами на приливи, в 1,4 разу знижується пітливість та скарги на головний біль. Відносно більшості інших патологічних симптомів спостерігається або зменшення частоти проявів НВС, або ж їхня відносна стабілізація. Хоча слід зазначити збільшення відсотку скарг на вестибулопатії, сухість шкіри, схильність до набряків.

Частота нейровегетативних порушень у жінок обстежених груп

Основні симптоми	Групи					
	Ia (n=22)		Iб (n=20)		II (n=29)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Зміни артеріального тиску	12	54,5	9	45,0	7	24,1
Головний біль	17	77,3	11	55,0	2	6,9
Вестибулопатії	10	45,5 [†]	10	50,0	1	3,4*
Напади серцебиття у стані спокою	8	36,4	7	35,0	3	10,3*
Непереносимість підвищеної температури	16	72,7	12	60,0	5	17,2
Зябкість, озноби	11	50,0	7	35,0	1	3,4
Відчуття "оніміння"	5	22,7	4	20,0	1	3,4
Дермографізм	4	18,2	5	25,0	2	6,9
Сухість шкіри	12	54,5	12	60,0	4	13,8
Пітливість	14	63,6 [†]	9	45,0	5	17,2*
Схильність до набряків	7	31,8	9	45,0	4	13,8
Алергійні реакції	3	13,6	2	10,0	2	6,9
Екзофтальм	2	9,1	2	10,0	1	3,4
Підвищена збудливість	11	50,0	15	65,0	6	20,6
Сонливість	10	45,5	7	35,0	5	17,2
Порушення сну	14	63,6	14	70,0	7	24,1
Приливи жару	13	59,1	6	30,0	1	3,4*
Напади задухи	2	9,1	2	10,0	0	0
Симптоадреналові кризи	1	4,5	1	5,0	0	0

Примітки: усі дані достовірні відносно II групи жінок (p<0,05); * – достовірна різниця відносно Ia групи жінок (p<0,05);

† – достовірна різниця відносно Iб групи жінок (p<0,05).

Таблиця 2

Показники гормонального статусу у жінок досліджуваних груп

Показник	Групи		
	Ia (n=22)	Iб (n=20)	II (n=29)
Естрадіол, пмоль/л	124,02±8,81	96,32±5,21	428,48±41,54
Прогестерон, нмоль/л	1,45±0,04	1,02±0,04	2,46±0,14
ФСГ, МО/л	42,80±2,71	58,12±4,35	8,72±0,24
ЛГ, МО/л	36,56±3,20	41,84±3,13	11,17±0,51
ЛГ/ФСГ	0,85±0,05	0,71±0,05	1,28±0,06

Примітка. В усіх випадках спостерігається достовірна різниця відносно II групи жінок (p<0,05).

Кількість жінок у фізіологічній менопаузі із НВС зменшилася з 81,8% до 75,0%. А також відзначається збільшення кількості пацієнок зі слабким ступенем (з 40,9% до 45,0%) та зменшення кількості жінок з середнім (з 36,4% до 30,0%) і високим ступенем (з 4,5% до 0%) тяжкості перебігу синдрому. Таким чином, відсоток середнього і високого ступеня тяжкості зменшився на 10,9% (в 1,4 разу).

При порівнянні Ia і Iб груп необхідно відзначити зниження відсотку проявів НВС різного ступеня тяжкості на 6,8%.

Ураховуючи важливість динамічного взаємовідношення центральної і периферійної ланки гіпофізарно-яєчникової системи, ми провели дослідження концентрації статевих стероїдних (естрадіолу, прогестерону), гонадотропних (ФСГ, ЛГ) гормонів в сироватці крові у жінок досліджуваних груп залежно від терміну тривалості менопаузи. Дані, одержані в ході дослідження, представлені в табл. 2. Як видно з наведених даних, у жінок основної групи відзначається недостовірне зниження рівня естрадіолу на 22,3%, що свідчить про подальше затухання гормональної функції яєчників.

На тлі гіпоестрогенії в перші два роки концентрація прогестерону становила 1,45±0,04 нмоль/л та достовірно знизилася у подальші роки до 1,02±0,04 (майже на 30%), дані зміни відбуваються в межах норми для менопаузального віку (0,32–2,55 нмоль/л).

Зміна рівня гонадотропних гормонів відбуваються вторинно, як результат дефіциту естрадіолу. При фізіологічній менопаузі: до двох років рівень концентрації ФСГ, досягає значення 42,80±2,71 МО/л, що в 3,8 разу вище від контрольної групи (11,17±0,51 МО/л), а від 2 до 5 років він недостовірно зростає в 1,36 разу – до 58,12±4,35 МО/л (p<0,05), і його показник залишається в 5,2 разу більшим, ніж у жінок контрольної групи.

Необхідно відзначити, що при фізіологічній менопаузі відбувається недостовірне зростання ЛГ від 36,56±3,20 до 41,84±3,13. Таким чином, зміни ФСГ і ЛГ односпрямовані. Різниця показників співвідношення ЛГ/ФСГ між групами була недостовірною та в 1,5–1,8 разу меншою, ніж у групі контролю (p<0,05). Також необхідно зауважити, що

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

співвідношення ЛГ/ФСГ у контрольній групі нижче за загальноприйнятну норму (1,5–2,0), що ми пов'язуємо із перименопаузальним віком жінок.

ВИСНОВОК

Таким чином, в основній групі відзначається зниження відсотків симптоматики нейровегетативного синдрому (на 6,8%)

Клинико-гормональный статус у женщин при физиологической менопаузе и с сохраненной менструальной функцией Л.В. Гинчицкая, И.В. Левицкий, О.В. Нейко

Проведено клінічне і лабораторне обстеження пацієнток клімактерического віку з метою визначення нейровегетативних порушень і гормонального стану жінки з фізіологічною менопаузою і з збереженим менструальним циклом. Представлені результати концентрацій гонадотропних і статевих гормонів.

Ключевые слова: менопауза, гормональный баланс, лечение.

зі збільшенням тривалості менопаузи. Співвідношення концентрації стероїдних і гіпоталамічних гормонів залежно від часу менопаузи демонструють динамічні різноспрямовані зміни їх рівнів у жінок залежно від часу гіпоестрогенії. Отже, для профілактики та індивідуального підбору лікування проявів клімаксу є доцільним динамічне визначення гормонального дзеркала пацієнток.

Clinical and hormonal status of the women in physiological menopause and with the preserved menstrual function L.V. Hinchytska, I.V. Levytskyi, O.V. Neiko

The clinical and laboratory examinations were held in patients of the climacteric age, with the aim to detect the neuro-vegetative imbalance of hormonal status with the preserved menopause and preserved menstrual function. The results of the gonadotrophic and sex hormones concentrations were submitted.

Key words: menopause, hormone balance, treatment.

Сведения об авторах

Гинчицкая Людмила Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: luda.efimchyk@yandex.ua

Левицкий Игорь Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

Нейко Ольга Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2006. – С. 603–650.
2. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина – М.: Гэотар-медиа, 2009. – 1088 с.
3. Дюкова Г.М., Сметник В.П., Назарова Н.А. Состояние психоэмоциональной и сексуальной сфер у женщин в перименопаузе. Руководство по кли-

- максу: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. – М.: МИА, 2001. – С. 361–380.
4. Козюк Г.В. Климакс (менопауза) и заместительная гормональная терапия / Медицинские новости. – 2004. – № 7. – С. 48–54.
5. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии. Монография. – М.: «Литерра», 2010. – 244 с.
6. Медицина климактерия. / Под-

- ред. В.П. Сметник – М.: 2009. – 847 с.
7. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. – М.: Практическая медицина, 2009.
8. Attitudes towards hormone replacement therapy among middle – aged women and men / Lomranz J., Becker D., Eyal N., Pines A., Mester R. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 93. – P. 199–203.
9. Freedman R.R. Pathophysiology and

- treatment of menopausal hot flashes // Semin, reprod. med. – 2005 – Vol. 23 (2). – P. 117–125.
10. NAMS position statement // Menopause. – 2008.
11. Shen W. Treatment strategies for hot flushes. / Shen W., Stearns V. // Expert. Opin. Phar-macother. – 2009 – Vol. 10 (7). – P. 1133–1144.
12. Updated practical recommendation for HRT in peri-and postmenopause. // Climacteri. – 2008. – V. 11. – P. 108–123.

Статья поступила в редакцию 10.10.2015

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

**> 15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**



Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



штрих-кодуювані зразки



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

**2084 Антимюллерів
гормон (АМГ)**

**1108 Пакет № 32
«Репродуктивне
гормональне жіноче
здоров'я»**

(8 показників; ЛГ, ФСГ, пролактин,
прогестерон, естрадіол, ІВТ)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab

Опыт применения *Vitex Agnus Castus* в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием

Н.В. Артымук¹, Т.А. Устинова¹, В.В. Власова²

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. – проф. Н.В. Артымук) Кемеровской государственной медицинской академии

²Кемеровская областная клиническая больница (гл. врач – д-р мед. наук В.Э. Новиков)
Российский вестник акушера-гинеколога 2, 2011

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) обуславливает около 57% всех случаев эндокринного бесплодия. Для лечения этого заболевания в настоящее время широко применяют хирургические методы. Однако хирургическое вмешательство способствует повышению уровня пролактина, который угнетает фертильность. В исследование включены 124 пациентки с СПКЯ и бесплодием после хирургического лечения (каутеризации яичников). Основная группа после хирургического лечения получала растительный препарат специального экстракта *Vitex Agnus Castus* (Циклодинон) на протяжении 3 мес. Женщины из группы сравнения не получали коррекции ГПН. Результат: применение препарата Циклодинона у пациенток с СПКЯ после хирургического вмешательства при исходном уровне пролактина 500–1000 МЕ/л приводит к статистически значимому снижению содержания пролактина, увеличению уровня прогестерона и частоты овуляторных циклов.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, лечение, *Vitex Agnus Castus*, Циклодинон.

Vitex Agnus Castus (VAC) (прутняк, «монашеский перец», авраамово дерево) принадлежит к семейству вербеновых (Verbenaceae). VAC растет в умеренных широтах в виде кустарника, а его плоды напоминают перец и имеют вкус, похожий на перец. Поэтому монахи употребляли измельченные плоды VAC вместо перца, что привело к названию растения «монашеский перец». Ареал произрастания – Средиземноморье, Крым, Африка, теплые регионы Азии и Америки [7]. Столетиями VAC применяли для лечения гинекологических гормонзависимых заболеваний [20]. В настоящее время доказано, что фитотерапия при ряде гинекологических заболеваний имеет более высокую толерантность при значительно лучшей переносимости [14, 19]. Данные многочисленных рандомизированных и нерандомизированных исследований [9] показали, что VAC безопасен, эффективен и достаточно хорошо переносится большинством пациенток с масталгией. VAC является эффективным у женщин с предменструальным синдромом [10, 11, 15, 21]. Одно контролируемое двойное слепое исследование и множество неконтролируемых исследований показали эффективность VAC при недостаточности лютеиновой фазы [5, 8, 13].

Известно, что в структуре причин бесплодного брака около 30–40% приходится на долю эндокринного женского бесплодия [3, 4]. Более половины всех случаев эндокринного бесплодия (57%) и 20–22% в структуре причин бесплодного брака занимает синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [1, 2]. Восстановление фертильности у таких пациенток до настоящего времени остается актуальной проблемой [1]. Согласно рекомендациям Британского

Королевского общества акушеров-гинекологов, при СПКЯ применяют консервативный подход, а при сохранении ановуляции и при нормальной массе тела – хирургическое лечение. Результаты проведенного проспективного когортного исследования Н. Gjonnaess [12] свидетельствуют, что у женщин с СПКЯ после электрокаутеризации яичников овуляторные менструальные циклы наблюдаются в 92%, а беременность наступает в 59% случаев. Е. Mohammed [17] провел рандомизированное контролируемое исследование, где было проведено сравнительное изучение лапароскопической каутеризации яичников и диагностической лапароскопии. В результате было установлено, что у пациенток после каутеризации яичников в 55,6% случаев отмечается снижение уровней ЛГ и андрогенов по сравнению с таковым на 10% в контрольной группе. Кроме того, после каутеризации яичников повышение уровня пролактина (ПРЛ) в течение 6–10 нед после операции наблюдается значительно чаще – в 27,8% по сравнению с 6,7% в контрольной группе [17]. Повышение уровня пролактина после оперативного вмешательства на яичниках может нарушать процесс восстановления фертильности у больных с СПКЯ, способствовать формированию недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) [6]. Экстракт VAC (препарат Циклодинон), обладая высоким сродством к D₂-эндорфинным рецепторам, ингибирует высвобождение ПРЛ из культуры клеток гипофиза [20]. Исходя из имеющихся данных литературы, логичным являлось бы предположение о возможной пользе применения VAC в комплексе лечения пациенток с СПКЯ.

Цель исследования: оценка эффективности применения VAC в комплексе лечения пациенток с СПКЯ и бесплодием после каутеризации яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое проспективное когортное. В исследование включены 124 пациентки с СПКЯ и бесплодием после хирургического лечения (каутеризации яичников).

Критерии включения: репродуктивный возраст, бесплодие, СПКЯ, наличие информированного добровольного согласия.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, хронические воспалительные заболевания органов малого таза с нарушением проходимости маточных труб; обострение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и осложнение их гнойными инфекциями; венерические заболевания; рак и предраковые заболевания половых органов; беременность любого срока и период лактации; доброкачественные опухоли половых органов; эндометриоз; гиперпролактинемия (до операции); мужской фактор бесплодия; отказ пациентки от участия в исследовании; непереносимость препарата.

Таблица 1

Показатели гормонов у пациенток обследованных групп сразу после операции и через 3 мес после нее

Уровень гормона	Основная группа		Группа сравнения	
	Сразу после операции (до лечения)	Через 3 мес после лечения	Сразу после операции	Через 3 мес
ТТГ, мкМЕ/мл	1,63±0,58	1,68±0,63	1,71±0,45	1,69±0,48
ПРЛ, МЕ/л	406,9±175	387,8±172	411,8±168	403±167
ФСГ, МЕ/л	6,3±2,1	6,5±2,5	6,8±2,2	6,4±1,9
ЛГ, МЕ/л	6,7±2,3	5,4±2,2	6,5±2,3	5,5±2,1
Эстрадиол, пг/мл	39,7±7,5	43,1±10,3	41,5±10,1	45,9±10,1
Прогестерон, нмоль/л	15,6±7,3	19,4±6,5	16,6±7,1	18,4±8,1

Таблица 2

Уровень гормонов у пациенток основной группы до терапии VAS и после нее в зависимости от исходного уровня ПРЛ (M±σ)

Уровень гормона	После операции (до лечения)		После лечения (через 3 мес)	
	1а (0-500 МЕ/л) (n=44)	1b (501-1000 МЕ/л) (n=12)	1а (0-500 МЕ/л) (n=44)	1b (501-1000 МЕ/л) (n=12)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,68±0,51	1,71±0,57	1,72±0,62	1,75±0,63
ПРЛ, МЕ/л	296±134	645±124	301±101	558±118*
ФСГ, МЕ/л	6,5±2,1	5,9±1,9	6,3±1,9	5,8±2,2
ЛГ, МЕ/л	7,1±2,3	6,2±1,9	7,2±1,9	6,4±2,3
Эстрадиол, пг/мл	39,0±9,1	42,3±10,2	41,2±10,2	45,3±8,9
Прогестерон, нмоль/л	17,0±5,1	14,2±3,7	16,9±7,5	21,9±3,9*

Примечание. * – Различие показателей у пациенток подгруппы 1b до лечения и после него достоверно (p<0,05).

Таблица 3

Уровень гормонов у пациенток группы сравнения сразу после операции и через 3 мес после нее в зависимости от исходного уровня ПРЛ (M±σ)

Уровень гормона	Сразу после операции		Через 3 мес после операции	
	2а (0-500 МЕ/л) (n=42)	2b (501-1000 МЕ/л) (n=14)	2а (0-500 МЕ/л) (n=42)	2b (501-1000 МЕ/л) (n=14)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,65±0,61	1,53±0,72	1,59±0,54	1,59±0,64
ПРЛ, МЕ/л	303±112	676±132	298±99	698±109
ФСГ, МЕ/л	6,3±2,2	5,8±1,9	6,2±2,5	6,0±2,3
ЛГ, МЕ/л	6,1±2,3	5,8±1,9	6,2±1,9	5,3±2,8
Эстрадиол, пг/мл	41,3±8,7	39,3±7,7	43,0±9,1	39,2±10,2
Прогестерон, нмоль/л	17,1±6,2	16,1±5,4	19,2±5,3	17,5±5,7

Диагноз СПКЯ у пациенток устанавливали согласно критериям Роттердамского консенсуса (2003). Оперативное лечение пациенток с СПКЯ проводили в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии бесплодия (индукция овуляции кломифеном 50–150 мг в течение 6 мес) [16]. НЛФ устанавливали на основании наличия уровня базальной температуры, характерной для лютеиновой фазы менее 11 дней, содержания прогестерона в середине лютеиновой фазы менее 48 нмоль/л, неполноценной секреторной трансформации эндометрия через 2 сут (по данным его гистологического исследования).

Основную группу (1-ю) составили 56 женщин с СПКЯ, которым после эндоскопического вмешательства при отсутствии беременности был назначен фитопрепарат Циклодинон («Бионорика СЕ», Германия) внутрь утром по 1 таблетке, содержащей 40 мг активного растительного сырья VAS, в течение 3 мес. Группу сравнения (2-ю) составили 56 женщин после хирургического лечения СПКЯ, которым не проводили дополнительного ме-

дикаментозного лечения. Средний возраст пациенток основной группы составил 27,8±2,2 года, группы сравнения – 28,3±2,5 года (p>0,05). Длительность бесплодия в обеих группах колебалась от 1 года до 8 лет и составила в среднем 2,3±0,6 года в 1-й группе, 2,5±0,7 года во 2-й группе (p>0,05). В зависимости от исходного уровня ПРЛ пациентки каждой группы были разделены на 2 подгруппы: 1а (n=44) и 2а (n=42) – с уровнем ПРЛ менее 500 МЕ/л; 1b (n=12) и 2b (n=14) – пациентки с уровнем ПРЛ более 500 МЕ/л.

Сразу после оперативного лечения и через 3 мес после него всем пациенткам обеих групп проводилось исследование содержания уровня эстрадиола, ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ на 5–7-й день менструального цикла, прогестерона на 21–22-й день цикла методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов (DSL, США), трансвагинальное УЗИ органов малого таза (Voluson 730 pro). На 24–25-й день цикла до лечения и после него у 15 пациенток основной группы и 15 группы

сравнения проводили пайпель-биопсию эндометрия. В течение трех менструальных циклов у всех пациенток до терапии и после нее проводили оценку графиков базальной температуры. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием ППО Statistica for Windows 5,5. По каждому параметру определяли среднюю арифметическую величину (M) и среднее квадратическое отклонение (σ). Проверку гипотезы о равенстве средних величин проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки значимости изменения параметра в процессе лечения применяли критерий Вилкоксона. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. За статистически значимые принимали различия по величине достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни гормонов у пациенток основной группы и группы сравнения до лечения и после него представлены в табл. 1.

Не установлено статистически значимых различий в содержании ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, эстрадиола и прогестерона между подгруппами как до, так и после лечения ($p > 0,05$). Назначение ВАС у пациенток 1-й подгруппы не оказало значимого влияния на уровень гормонов ($p > 0,05$).

Исходный уровень ПРЛ у пациенток в обеих группах не различался. Нормопролактинемия (уровень ПРЛ в пределах 500 МЕ/л) установлена у 44 (78,6%) пациенток основной группы и у 42 (75,0%) группы сравнения ($p = 0,84$). Соответственно гиперпролактинемия (уровень ПРЛ свыше 500 МЕ/л) у пациенток 1-й группы выявлена у 12 (21,4%), во 2-й группе – у 14 (25,0%) ($p = 0,75$).

Показатели гормонов у пациенток с СПКЯ до и после терапии ВАС в зависимости от исходного уровня ПРЛ представлены в табл. 2.

Не отмечено существенного различия содержания ТТГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола у пациенток с различным уровнем ПРЛ до и после приема ВАС. Однако у пациенток подгруппы 1В в 2В с исходным содержанием ПРЛ больше 500 МЕ/л после приема ВАС отмечено статистически значимое снижение концентрации ПРЛ с 645 ± 124 до 558 ± 118 МЕ/л ($p = 0,049$) и увеличение содержания прогестерона с $14,2 \pm 3,7$ до $21,9 \pm 3,9$ МЕ/л ($p = 0,001$).

В группе сравнения не отмечалось статистически значимого изменения содержания гормонов через 3 мес после операции у пациенток обеих подгрупп как имевших уровень ПРЛ меньше 500 МЕ/л, так и уровень ПРЛ больше 500 МЕ/л (табл. 3).

В том числе в течение 3 мес после операции не отмечено статистически значимого снижения уровня ПРЛ у пациенток, имевших уровень ПРЛ после операции от 500 до 1000 МЕ/л.

После курса лечения ВАС в основной группе частота гиперпролактинемии была ниже, чем до лечения – 9 (16,1%) случаев, а в группе сравнения – 12 (21,4%), что существенно не отличалось от исходного уровня.

При оценке графиков базальной температуры и данных УЗИ в основной группе ановуляция имела место в 13 (23,2%) случаях, в группе сравнения – в 11 (19,6%) ($p = 0,65$). После лечения ВАС отмечалось статистически незначимое снижение частоты ановуляции до 16,1% ($p = 0,35$), что также достоверно не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения – 16,1% ($p = 0,69$). Зависимости частоты ановуляции до лечения и после него в обеих группах от исходного уровня ПРЛ не установлено.

Число наблюдений НЛФ в основной группе до фитотерапии составило 22 (39,3%) случая, в группе сравнения

– 23 (41,1%) ($p = 0,89$). После лечения в основной группе НЛФ выявлена у 17 (30,4%) пациенток ($p = 0,23$), в группе сравнения – у 19 (33,9%) ($p = 0,45$). При сравнении частоты НЛФ после лечения в обеих группах различий не отмечено ($p = 0,85$). При изучении частоты НЛФ до лечения и после него в обеих группах в зависимости от исходного уровня ПРЛ установлено, что у пациенток основной группы с исходным уровнем ПРЛ 500–1000 МЕ/л распространенность НЛФ после лечения ВАС снижалась статистически значимо с 66,6% до 25% ($p = 0,049$).

При сравнении результатов пайпель-биопсии эндометрия до лечения и после него в обеих группах статистически значимых отличий не выявлено. В основной группе до лечения полноценная секреторная трансформация эндометрия была выявлена у 5 (33,3%) женщин, после проведенной терапии – у 7 (46,7%) ($p = 0,46$). В группе сравнения сразу после операции и через 3 мес после нее с одинаковой частотой – в 6 (40%) случаях.

При сравнении частоты наступления беременности в обеих группах у пациенток с исходным уровнем ПРЛ 500–1000 МЕ/л статистически значимых различий не установлено: 5 случаев – в основной группе, 4 – в группе сравнения ($p = 0,58$). Для того чтобы проверить обозначившуюся тенденцию в пользу основной группы, следует провести наблюдение на большем числе пациенток.

Результаты проведенного исследования подтвердили данные других авторов [17], что у женщин с СПКЯ и исходной нормопролактинемией после каутеризации яичников в 21,4–25% случаев имеет место гиперпролактинемия. Назначение экстракта ВАС (Циклодинон) пациенткам с СПКЯ после оперативного лечения в течение 3 мес не оказывает существенного влияния на показатели гормонов, частоту овуляции, НЛФ и наступления беременности. Однако его применение у пациенток с повышенным уровнем ПРЛ (500–1000 МЕ/л) приводит к статистически значимому снижению уровня ПРЛ, увеличению содержания прогестерона. Многие авторы [5, 9, 16] отмечают, что эффективность ВАС (препарата Циклодинон) зависит от исходного уровня ПРЛ. Так, по данным зарубежных авторов [9], у пациенток с циклической масталгией при использовании ВАС отмечено достоверное снижение исходно повышенного уровня ПРЛ и параллельное повышение уровня прогестерона по сравнению с таковыми при использовании плацебо. Кроме того, зафиксировано увеличение в 2 раза продолжительности лютеиновой фазы менструального цикла [5, 9]. Но механизм действия ВАС при репродуктивных нарушениях, вероятно, не ограничивается воздействием на D_2 -рецепторы. Предыдущие исследования показали, что ВАС обладает не только допаминергической активностью, но и мягким эстрогеноподобным действием и может стимулировать экспрессию прогестероновых рецепторов [18].

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата Vitex Agnus Castus (Циклодинон) у пациенток с СПКЯ после хирургического вмешательства при исходном уровне пролактина 500–1000 МЕ/л приводит к статистически значимому снижению содержания пролактина, увеличению уровня прогестерона и частоты овуляторных циклов, не оказывая, однако, существенного влияния на частоту наступления беременности.

2. Полученные результаты позволяют обосновать необходимость проведения более обширных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в этом направлении.

Досвід застосування *Vitex Agnus Castus* у комплексі лікування пацієнок з синдромом полікістозних яєчників та безпліддям

Н.В. Артмук, Т.А. Устінова, В.В. Власова

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) зумовлює близько 57% всіх випадків ендокринного безпліддя. Для лікування цього захворювання сьогодні широко застосовують хірургічні методи. Однак хірургічне втручання сприяє підвищенню рівня пролактину, який пригнічує фертильність. У дослідження включені 124 пацієнтки з СПКЯ і безпліддям після хірургічного лікування (каутеризації яєчників). Основна група після хірургічного лікування отримувала рослинний препарат спеціального екстракту *Vitex Agnus Castus* (Циклодинон) протягом 3 міс. Жінки групи порівняння не отримували корекції ДПН. Результат: застосування препарату Циклодинону у пацієнок з СПКЯ після хірургічного втручання при вихідному рівні пролактину 500–1000 МО/л призводить до статистично значущого зниження вмісту пролактину, збільшення рівня прогестерону і частоти овуляторних циклів.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, безпліддя, лікування, *Vitex Agnus Castus*, Циклодинон.

Experience in using *Vitex Agnus Castus* in the complex of treatment of patients with polycystic ovary syndrome and infertility

N.V. Artymuk, T.A. Ustinova, V.V. Vlasova

Polycystic ovary syndrome (PCOS) causes about 57% of all cases of endocrine infertility. For treatment of this disease, currently widely used surgical techniques. However, surgical intervention, enhances the level of prolactin that suppresses fertility. The study included 124 patients with PCOS and infertility after surgery (cauterization of the ovaries). The main group after surgery received a special herbal medicine extract *Vitex Agnus castus* Cyclodynon for 3 months. The control group – received no correction GPN. Result: the use of the drug Cyclodynon PCOS patients after surgery at baseline prolactin 500–1000 IU/L resulted in a statistically significant reduction in prolactin, increase in the level progesterone and on the frequency of ovulatory cycles.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, treatment, *Vitex Agnus Castus*, Cyclodynon.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА

1. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Макаришев А.А. Повышение эффективности лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Пробл репрод 2007;5:74-76.
2. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. – М., 2005;100-138.
3. Назаренко Т.А. Эндокринное бесплодие у женщин. Гинекология 2001;3:5:177-178.
4. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии. Гинекология 2004;6:6:320-323.
5. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата "Циклодинон" ("Агнукастон") у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. Пробл репрод 2005;5:1-4.
6. Сутурина Л.В., Аталяя А.В., Колесникова Л.И. и др. К вопросу о механизмах нарушений репродуктивной функции женщин с гиперпролактинемией: Съезд акушеров-гинекологов России, 4-й: Материалы. – М., 2008; 494-495.
7. Фитогормоны: Клиническая лекция. Под ред. В.Е. Радзинского, И.Н. Костина. - М., 2003;1:64.
8. Artymuk N.V. *Vitex agnus castus* extract administered for luteal-phase defect treatment. J Reproduktionsmed Endokrinol, 2010;7:362.
9. Cannichael A.R. Can *Vitex A. Agnus Castus* be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence? Evid Based Complement Alternat Med 2008;5:3:247-250.
10. Doll M. The premenstrual syndrome: effectiveness of *Vitex agnus castus*. Med Monatsschr Pharm 2009;32:5:186-191.
11. Freeman E.W. Therapeutic management of premenstrual syndrome. Exp Opin Pharmacother 2010;8:5.
12. Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998;69:697-701.
13. Gorkow C., Wuttke W., Marz R.W. Effectiveness of *Vitex agnus-castus* preparations. Wien Med Wochenschr 2002;152:15-16:364-372.
14. Liu J., Burdette J.E., Xu H. et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. J Agric Food Chem 2001;49:2472-2479.
15. Ma L., Lin S., Chen R., Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. Gynec Endocrinol 2010;26:8:612-616.
16. Merz P.G., Gorkow C., Schrodter A. et al. The effects of a special *Agnus castus* extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. Exp Clin Endocrinol Diabet 1996;104:447-453.
17. Mohammed E. Hyperprolactinaemia after laparoscopic ovarian drilling: an unknown phenomenon. Reprod Endocrin 2005;3:3.
18. Nasri S., Oryan S., Rohani A.H., Amin G.R. The effects of *Vitex agnus castus* extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice. Pak J Biol Sci, 2007;15:10:14:2300-2307.
19. Prilepskaya V.N. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. Maturitas 2006;55:55-63.
20. Roemheld-Hamm B. Chasteberry. Am Fam Physician 2005;1:72: 5:821-824.
21. Tesch B.J. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. Am J Obstet Gynec 2003;188:5: Suppl:44-55.

Особливості клінічного перебігу злоякісного процесу і біомаркери високого ризику розвитку рецидиву захворювання у хворих на рак грудної залози

А.В. Жильчук¹, Н.І. Семесюк², Ю.Й. Кудрявець²

¹Рівненський обласний онкологічний диспансер

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, м. Київ

На сьогодні разом зі стандартними прогностичними та предикативними факторами при раку грудної залози найбільш перспективною в клініці вважається так звана малоінвазивна рідка біопсія, яка включає виявлення дисемінованих пухлинних клітин та мікрометастазів в кістковому мозку хворих та визначення цитокінового профілю у хворих ще до початку їхнього лікування. Базуючись на цій ідеології, проведено дослідження 33 хворих на рак грудної залози в стадії T1-4N0-2M0-1, які на підставі наявності або відсутності прогресії злоякісного процесу були розподілені на 2 групи: 14 – у стадії ремісії та 19 – у стадії прогресії захворювання.

Пухлинні клітини в цитоспінових препаратах моноклеарів кісткового мозку виявляли імуноцитохімічним методом за допомогою антитіл до панцитокератину, рівень цитокінів у плазмі визначали за їх біологічною активністю (TNF, M-CSF, IFN) або методом ELISA (IL-1, IL-6, TGF- β , VEGF).

Установлено, що наявність дисемінованих пухлинних клітин в кістковому мозку та високий рівень активності TNF та M-CSF в кістковому мозку та крові хворих на рак грудної залози з високою вірогідністю ($P < 0,001$) свідчать про ризик виникнення рецидиву злоякісного процесу.

Ключові слова: рак грудної залози, дисеміновані пухлини клітини, цитокіни.

Рак грудної залози (РГЗ) залишається найчастішим захворюванням у всьому світі [1, 2]. Незважаючи на суттєві досягнення клінічної онкології, смертність від РГЗ продовжує неухильно зростати, за винятком країн Західної Європи та Північної Америки, де смертність від РГЗ зменшується за рахунок впровадження скринінгу та застосування системної терапії [3–5]. Сьогодні разом зі стандартними прогностичними факторами (клінічне та патоморфологічне стадіювання захворювання, розміри пухлини, статус регіонарних лімфатичних вузлів), стандартними предиктивними факторами (статус рецепторів стероїдних гормонів, рівень експресії HER-2neu) найбільш перспективними, з метою рутинного застосування в клініці, є виявлення метастазів в кістковому мозку (КМ) до початку лікування та через декілька років від початку спостереження. Концепція визначення метастазів в КМ у хворих на солідні пухлини була впроваджена в клінічну онкологію близько 20 років тому завдяки науковим працям Pantel [6], де було доведено, що, незважаючи на проведення радикальної хірургічної операції, у хворих на РГЗ залишається ризик виникнення метастазів, які зумовлені наявністю прихованих пухлинних клітин у КМ. Слід зауважити, що саме КМ відіграє найбільш значущу роль серед видалених органів як орган-індикатор розвитку прогресії захворювання. Наявність таких клітин в організмі онкологічних хворих розцінюють як мінімальну залишкову хворобу. Відомо також, що у хворих на РГЗ основними факторами під час вибору варіанта первинного лікування та оцінки прогнозу є

розмір первинної пухлини, ступінь ураження регіонарних лімфатичних вузлів. W. Janni та співавтори встановили, що для хворих з негативними лімфатичними вузлами, в яких у КМ були виявлені пухлинні клітини (ПК), властивий більш високий ризик несприятливого перебігу захворювання, ніж у пацієнтів з негативними лімфатичними вузлами, в КМ яких ПК не були виявлені [7]. Мета-аналіз результатів досліджень у хворих на РГЗ, який провів Braun (2005) [8], свідчить, що наявність дисемінованих ПК (ДПК) в КМ здатна передбачити розвиток метастазів в кістках та інших тканинах і органах. Не менш актуальною та важливою залишається проблема пошуку високочутливих методів ідентифікації ПК, дослідження їх молекулярних характеристик, пошуку зв'язку особливостей біології первинної пухлини з появою депонованих та циркулюючих ПК, механізми дисемінації клітин злоякісних пухлин та їх депонування у КМ онкологічних хворих залишаються на цей час не розкритими. Цитокіни КМ можуть відігравати у цьому процесі важливу роль специфічного мікрооточення, яке спричиняє як депонування ПК у КМ, так і їхню подальшу дисемінацію. На особливу увагу заслуговують цитокіни, які виявлені в пухлинному мікросередовищі, сироватці крові, КМ, що притякують клітинну проліферацію. Їхнім джерелом можуть бути як ПК, так і клітини організму. До цієї групи цитокінів належать фактор некрозу пухлин (ФНП), трансформівний фактор росту-бета (Тфр- β), маммастатин, інтерферон. ФНП або кахектин-поліпептид із 157 амінокислот, який синтезується макрофагами, НК-клітинами, злоякісними пухлинами, В-, Т-лімфоцитами, гранулоцитами, міозитами, фібробластами, гранулоцитами тощо. Уперше цей цитокін було ідентифіковано завдяки протипухлинній активності [9, 10]. Досить цікавим, з точки зору можливого впливу на клітинну проліферацію, виглядає макрофаго-гранулоцитарний колоніестимулювальний фактор (МГ-КСФ). Відомо, що продуцентами МГ-КСФ в організмі є моноцити, фібробласти та ендотеліальні клітини [11]. МГ-КСФ утворюється переважно в КМ, його рівень у фізіологічних умовах у здорових людей низький. У низці досліджень зазначено, що злоякісні пухлини продукують МГ-КСФ в надмірній кількості у хворих на рак стравоходу [12], карциному очеревини [13], рак жовчного міхура [14], уротеліальну карциному ниркової миски [15], це свідчить про те, що МГ-КСФ-продукувальні пухлини мають досить агресивний перебіг; для них властивий несприятливий прогноз, що слід урахувати під час планування лікування. Таким чином, висвітлені дані дозволяють зробити висновок, що визначення депонованих в КМ та циркулюючих в крові ПК, поза сумнівом, має перспективу та серйозну клінічну значущість, перш за все для оцінювання ризику раннього метастазування, предикативності, ефективності системної терапії та її моніторингу, а також в прогнозуванні перебігу захворювання.

Визначення порогового рівня ФНП та М-КСФ в КМ та ПК, після якого підвищується ризик прогресії захворювання

Фактор	Рівень	Регресія		Прогресія		Se	Sp	AUC*
		n	%	n	%			
ФНП в КМ, пкг/мл	>72	2	10,5	11	78,6	78,57	89,47	0,803*
	≤72	17	89,5	3	21,4			
ФНП в ПК, пкг/мл	>72	3	21,4	11	78,6	78,57	84,21	0,859*
	≤72	16	84,2	3	15,8			
М-КСФ КМ, од/мл	>300	2	14,3	12	85,7	85,71	89,47	0,859*
	≤300	17	89,5	2	10,5			
М-КСФ в ПК, од/мл	>512	11	45,8	13	54,2	85,71	73,68	0,769*
	≤512	8	88,9	1	11,1			

*Кореляційний зв'язок статистично значущий на рівні $p=0,05$.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічні групи склали 33 хворих на РГЗ в стадії $T_{1-4}N_{0-2}M_{0-1}$, які лікувалися в Рівненському обласному онкологічному диспансері протягом 2008–2013 рр. У процесі діагностики та лікування даних пацієнтів були застосовані клінічні, гістологічні, імуногістохімічні, цитологічні, лабораторні, радіоімунологічні, рентгенологічні, ультразвукові методи обстеження. Морфологічна верифікація діагнозу була забезпечена шляхом проведення трепанбіопсії первинної пухлини грудної залози до початку лікування. Зразки КМ отримували шляхом проведення стерильної пункції в області нижньої третини груднини, зразки ПК – з ліктьової вени. З пунктату КМ та зразків ПК отримували плазму для визначення рівня біологічної активності цитокинів. Із зразків КМ виділяли мононуклеари у градієнті кількості фіколу (РАА, Австрія), які використовували для приготування серії цитоспінових препаратів для імуноцитохімічного дослідження. Усі зразки КМ та ПК хворих на РГЗ отримували до терапії і хірургічного втручання.

Імуноцитохімічне визначення ДПК в КМ проводили з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) панцитокератину людини (клон АЕ1/АЕ3, Dako, Німеччина). Рівень експресії відповідних маркерів оцінювали класичним методом за шкалою H-score (McClland R.A., 1991): $S=1*A+2*B+3*C$, де S – показник H-score, значення якого знаходиться у межах від 0 (білок не експресується) до 300 (сильна експресія у 100% клітин); А – відсоток клітин із забарвленням слабкої інтенсивності, В – відсоток клітин із забарвленням помірної інтенсивності, С – відсоток клітин із забарвленням сильної інтенсивності.

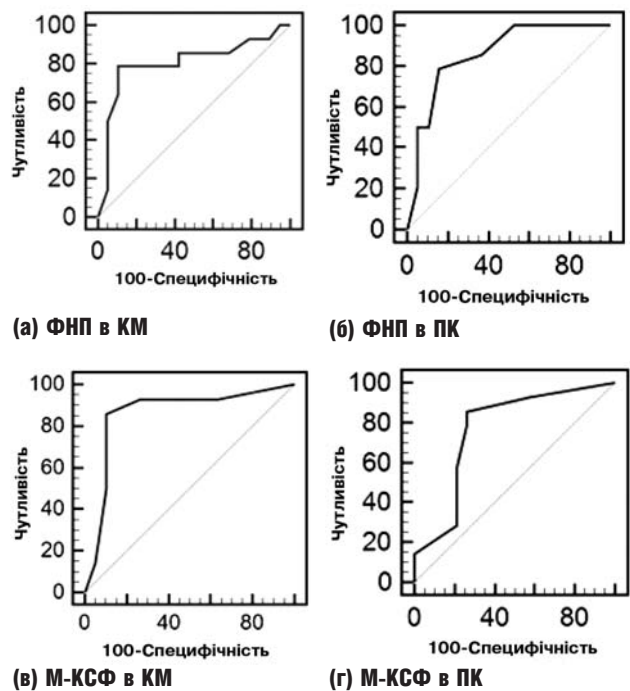
Біологічну активність цитокинів ФНП, КСФ-1 в зразках КМ та ПК хворих на РГЗ визначали в клітинних тест-системах in vitro з використанням чутливих факторзалежних специфічних ліній клітин: (L929a – клітини із сполучної тканини миші для визначення рівня ФНП, М-NFS-60 – клітини мієлолейкозу мишей – для КСФ-1).

Виявлення ДПК в КМ та ФНП і КСФ в КМ і ПК проводили сумісно з відділом експериментальних клітинних систем ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Усі хворі були розподілені за стадією захворювання (TNM), віком, гістологічним типом пухлини, а також рецепторним статусом стероїдних гормонів та експресією HER 2/неу, Ki-67 в ПК. Віковий ценз пацієнтів становив 30–75 років ($52,9 \pm 9,5$ року). Спостереження проводили протягом 36 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку роботи було досліджено наявність ДПК в КМ та біологічну активність цитокинів ФНП та М-КСФ в



ROC-криві визначення впливу рівня факторів на прогресування захворювання

КМ та в периферійній крові хворих з метою встановлення кореляційного зв'язку між цими показниками і характером перебігу пухлинного процесу (ремісія або прогресія).

Дане дослідження було проведено під час лікування 33 хворих в стадії $T_{1-4}N_{0-2}$, які на підставі наявності або відсутності прогресії злоякісного захворювання були розподілені на 2 групи: 1-а група – 14 хворих, що перебували у стадії ремісії; 2-а група – 19 хворих, що перебували у стадії прогресії захворювання. З метою оцінювання прогностичної значущості та визначення порогових значень рівнів наведених вище цитокинів в КМ та ПК у хворих на РГЗ проведено ROC-аналіз, результати якого висвітлені в табл. 1. Відповідні ROC-криві зображені на малюнку.

Таким чином, рівень ФНП в КМ та ПК більше 72 пкг/мл вважався високим та оцінювався як позитивний (+) щодо виникнення прогресії, менше 72 пкг/мл як негативний (-). У той самий час, М-КСФ в КМ вважався позитивним більше 300 од/мл та більше 512 в ПК, менше наведених рівнів – негативним. Дані граничні значення є «водорозділом», які лягли в основу формування груп високого та

Кореляційний аналіз залежності між групами, сформованими за результатами ROC-аналізу та прогресуванням захворювання

Показник		Перебіг захворювання				Коефіцієнт кореляції	Значущість, р
		Прогресія		Ремісія			
		п	%	п	%		
ДПК в КМ	-	9	47,4	12	85,7	-0,394	0,024*
	+	10	52,6	2	14,3		
ФНП в КМ, пкг/мл	-	2	10,5	11	78,5	-0,788	0,001*
	+	17	89,5	3	21,5		
ФНП в ПК, пкг/мл	-	3	15,9	11	78,5	-0,628	0,001*
	+	16	84,1	3	21,5		
М-КСФ в КМ, од/мл	-	2	10,5	12	85,8	-0,752	0,001*
	+	17	89,5	2	14,2		
М-КСФ в ПК, од/мл	-	11	59,9	13	92,9	-0,388	0,026*
	+	8	42,1	1	7,1		

*Різниця статистично значуща на рівні $p=0,05$.

низького ризику виникнення прогресії захворювання. Результати аналізу залежності між групами, сформованими за результатами ROC-аналізу та прогресуванням захворювання, наведені вказані в табл. 2.

Визначення факторів, що впливають на ризик виникнення рецидиву захворювання, проведено за допомогою кореляційного аналізу Пірсона. Згідно з результатами аналізу наявність ДПК в КМ та високий рівень активності ФНП та М-КСФ в КМ та крові хворих на РГЗ свідчить про статистично значущо високий рівень виникнення рецидиву ($p<0,05$). Дослідження мієлограм хворих, у яких було виявлено ДПК та високий рівень ФНП в КМ, показало, що картина мікроскопічного дослідження КМ є досить варіабельною. Але разом із тим, для даних пацієнтів в КМ мало місце зменшення кількості мієлокаріоцитів, збільшена кількість мегакаріоцитів, збільшення кількості тромбоцитів у вигляді їх згущення в одному шарі; має місце підвищена кількість плазматичних клітин до 10–15%. При мікроскопічному дослідженні препаратів виявляються групи синтетичально розміщених клітин пухлинної тканини. Частіше ці комплекси розміщені по краю або в «щіточці» мазків.

Мієлограми хворих, у яких не було виявлено ДПК, але теж спостерігався високий рівень ФНП у КМ, мали дещо подібну картину із збільшенням кількості мегакаріоцитів, тромбоцитів, плазматичних клітин. Мієлограми хворих, у яких в КМ ДПК теж були відсутні, але рівень ФНП був низьким, то їхні показники не виходили за межі норми. Щодо активності ФНП в КМ та ПК хворих, то тут також за умов ремісії рівень його активності був достатньо низьким (<72 пкг/мл) і згаданий цитокин спостерігався лише у 21,5% хворих (3/14). У хворих з прогресією захворювання ФНП в переважній більшості пацієнтів мав високий рівень активності (>72 пкг/мл) (у КМ у 85,0% та у ПК – у 84,2%). Другий цитокин – М-КСФ часто вважався позитивним, оскільки мав високий рівень активності, як у КМ та ПК хворих, що перебували у стадії прогресії захворювання, кількість таких хворих складала відповідно 88,5% і 89%. У хворих, що перебували у стадії ремісії, М-КСФ у КМ був виявлений у 2 пацієнтів (14,2%), а у ПК – у 1 пацієнта (7,1%). На особливу увагу заслуговують дані про характер метастатичного процесу із групи хворих з прогресією захворювання (17/33, 51,5%). Згідно з результатами аналізу серед 17 пацієнтів, у котрих було виявлено рецидив РГЗ, у 70,6% ($n=12$) виявлено метастази у кістках. Це статистично значущо частіше ($p<0,05$), ніж утворення вісцеральних метастазів та метастазів у головний мозок. Саме це дало підставу для застосування бісфосфонатів у

групах хворих з високим ризиком прогресії в подальшому лікуванні. Таким чином, проведені дослідження виявили чіткий кореляційний зв'язок між дослідженими показниками (ДПК, ФНП та М-КСФ) і характером перебігу пухлинного процесу. За цих обставин можливість використовувати дані показники в якості панелі прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на РГЗ виглядає обґрунтованою.

ВИСНОВКИ

1. Установлено, що наявність ДПК в кістковому мозку та високий рівень активності ФНП та М-КСФ в кістковому мозку та крові хворих на РГЗ свідчить про високий ризик виникнення рецидиву злоякісного процесу.
2. Виявлено, що найбільш достовірним є прогноз виникнення рецидиву, складений за умов співпадіння показань ДПК та ФНП (ДПК+, ФНП+ або ДПК- і ФНП-).

Особенности клинического течения злокачественного процесса и биомаркеры высокого риска развития рецидива заболевания у больных раком грудной железы А.В. Жильчук, Н.И. Семесюк, Ю.И. Кудрявец

Сегодня наряду со стандартными прогностическими и предикативными факторами при раке грудной железы наиболее перспективной в клинике считается так называемая малоинвазивная жидкая биопсия, которая включает выявление диссеминированных опухолевых клеток и микрометастазов в костном мозге больных и определение цитокинового профиля в костном мозге и крови больных еще до начала их лечения. Базирясь на этой идеологии, проведено исследование 33 больных раком грудной железы в стадии T1-4N0-2M0-1, которые на основании наличия или отсутствия прогрессирования злокачественного процесса были разделены на 2 группы: 14 – в стадии ремиссии и 19 – в стадии прогрессирования процесса.

Опухолевые клетки в цитоспиновых препаратах мононуклеаров костного мозга выявляли иммуноцитохимическим методом с помощью антител к панцитокератину, уровень цитокинов в плазме определяли по их биологической активности (TNF, M-CSF, IFN) или методом ELISA (IL-1, IL-6, TGF- β , VEGF).

Установлено, что наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге и высокий уровень активности TNF и M-CSF в костном мозге и крови больных раком грудной железы свидетельствует о высоком риске ($P<0,001$) возникновения рецидива злокачественного процесса.

Ключевые слова: рак грудной железы, диссеминированные опухолевые клетки, цитокины.

Clinical features of malignant process and biomarkers of high risk of relapse in patients with breast cancer

A.V. Zhylichuk, N.I. Semesyuk, Yu.I. Kudryavets

Today, along with standard prognostic and predicative factors in breast cancer the most promising in the clinic is the so-called minimal-invasive «liquid biopsy», which includes the identification of disseminated tumor cells and micrometastases in the bone marrow of patients and determination of cytokine profile in the bone marrow and the blood of patients has before the start of their treatment. Based on this ideology, studied 33 patients with breast cancer in stage T1-4N0-

2M0-1 that based on the presence or absence of progression of malignancy were divided into 2 groups: 14 in remission that 19 – in the stage of progression. Tumor cells in cytospin preparations of bone marrow mononuclear cells revealed immunocytochemical method using antibodies to pancytokeratine, cytokine levels in the plasma was determined by their biological activity (TNF, M-CSF, IFN) or by ELISA (IL-1, IL-6, TGF-β, VEGF).

It is shown that the presence of disseminated tumor cells in the bone marrow and the high level of TNF and M-CSF activity in bone marrow and the blood of breast cancer patients indicates higher risk ($P < 0,001$) of recurrence of the malignant process.

Key words: breast cancer, disseminated tumor cells, cytokine.

Сведения об авторах

Жильчук Андрей Викторович – Ровенский областной онкодиспансер МЗ Украины, 33013, г. Ровно, ул. А. Олеся, 12. E-mail: zhylichuk@mail.ru

Семесюк Надежда Ивановна – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45. E-mail: nadijka@inbox.ru

Кудрявец Юрий Иосифович – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45. E-mail: kudryavets@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии под редакцией В.М. Моисеенка, А.Ф. Урманцевой, К.П. Хансона. – Издательство Н-Л, 2004. – 703 с.
2. Лекарственная терапия рака молочной железы: Под ред. Н.И. Переводчиковой и М.Б. Стениной. – М.: Практика, 2014. – 284 с.
3. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // Вопросы онкологии, Т. 59, № 3. – 2013. – С. 314–319.
4. Miller A.V., Wall C., Baines C.J. Twenty five year follow up breast cancer incidence and mortality of the Canadian Breast Screening Study: Randomized Screening trial. *BMJ*, 2014. – Vol. 348. – P. 366.
5. Toriola A.T., Colditz J.A. Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implication for prevention. *Breast cancer Res Trial*. 2013. – V. 138. – P. 665–673.
6. Pantel K, Schlimok G, Braun S et al. Differential expression of proliferation-associated molecules in individual micrometastatic carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85: 1419–24.
7. Janni W, Gastroph S, Hepp F, Kantenich C, Rjosk D, Schindlbeck C, Dimpfl T, Sommer H, Braun S. Prognostic significance of an increased number of micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with first recurrence of breast carcinoma. *Cancer*. 2000 May 15; 88 (10):2252–9.
8. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer/Stephan Braun, M.D., Florian D. Vogl, M.D., Björn Naume, M.D., Wolfgang Janni, M.D.
9. Biologic response modulation by TNF-1 in a phase 1b trial in cancer patients /T.F. Logan, W.E. Gooding, T.L. Whiteside [et al.]// *J. of Immunotherapy*. – 1997. – V. 20. – P. 387–398.
10. Tumor necrosis factor as an autocrine and paracrine growth factor for ovarian cancer: monokine induction of tumor cell proliferation and tumor necrosis factor expression/ S. Wu, C.M. Bozer, R.S. Whitaker [et al.]//*Cancer Res*. 1993. – V. 53. –P. 1939–1944.
11. Матяш М.Г., Хричкова Т.Ю., Шаталова В.Н., Гольберг В.Е. Злокачественные опухоли, продуцирующие гранулоцитный колониестимулирующий фактор //Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 2 (18). – С. 68–70.
12. Sato Y., Takahashi Y., Nishie K. et al. A case of granulocyte-colony stimulating factor producing small cell carcinoma of esophagus. // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zosshi*. – 2005. – V. 102. – P. 888–893.
13. Mikami M., Tanaka K., Komiyama S. et al. Primary serous carcinoma of the peritoneum producing granulocyte colony-stimulating factor // *Aeta Obstet Gynecol. Scand*. – 2005. – V. 84, № 8. – P. 820–822.
14. Ikaeda T., Ohgaki K., Miura M. et al. Granulocyte colony stimulating factor-producing gallbladder cancer without recurrence more than 2 years after resection: report of a case // *Surg. Today*. – 2005. – V. 35, № 7. – P. 590–593.
15. Terao S., Yamada Y., et al. Granulocyte-colony stimulating factor producing urothelial carcinoma of renal pelvis // *Int. J. Urol*. – 2005. – V. 12, № 5. – P. 500–502.

Статья поступила в редакцию 25.09.2015

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

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.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200-250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

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 свободна 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.
- 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 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. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

ЦИПРОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг



**Комбинированная терапия
аэробно-анаэробных
и протозойных инфекций**

№ UA/11851/01/01; Приказ МЗУ от 22.11.2011 № 810

8 CIPA- 07.07.2015Rx2

Выдержка из инструкции к медицинскому применению.

Состав: действующие вещества: Ципрофлоксацин + Тинидазол; 1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида в пересчете на ципрофлоксацин 500 мг и тинидазола 600 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Комбинированные антибактериальные средства. Фторхинолоны в комбинации с другими антибактериальными средствами. Код АТС J01R A04.

Показания: Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции: дыхательных путей – плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легких; ЛОР-органов – хронический синусит, мастоидит; кожи и мягких тканей – инфицированные язвы, абсцессы, целлюлит, инфекции мягких тканей у больных сахарным диабетом; желудочно-кишечного тракта – бактериальная диарея, дизентерия, амебиаз, другие смешанные инфекции желудочно-кишечного тракта; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции; инфекции костей – хронический остеомиелит; стоматологические инфекции.

Абстрактный образ супергероя иллюстрирует эффективность антибактериальной терапии.

Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лаботорис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

Противопоказания. Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к другим фторхинолонам, повышенная чувствительность к тинидазолу или к другим производным 5-нитроимидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст.

Побочные реакции: Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глоссит, стоматит, головокружение, расстройство сна, жажда, спутанность сознания, мигрень, галлюцинации, повышенная потливость, парестезии, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх, тревога), нарушение сна, судороги, гиперестезия, депрессия, тремор, неустойчивая походка, психоз, повышение внутричерепного давления, атаксия, дергание, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгии, миалгии, потемнение мочи, и др.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 1 блистера в коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

EPIGALIN® BREST
епігалін
Брест

Комбінований фітохімічний онкопротектор з екстрактом прутняку

**ЕПІГАЛІН БРЕСТ – МУЛЬТИТАРГЕТНИЙ ПІДХІД
до лікування мастопатії та профілактики раку**

- ◆ Усуває гіперпролактинемію та гіперестрогенію
- ◆ Чинить виражену антипроліферативну та проапоптотичну дію
- ◆ Блокує пухлинний канцерогенез (відновлює роботу генів протипухлинного захисту BRCA)

Природа проти раку



ЕПІГАЛІН® БРЕСТ. Склад: 1 капсула містить: **активні інгредієнти:** 3,3'-диіндолілметан – 200 мг, екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) – 100 мг, екстракт зеленого чаю – 82 мг (що містить епігаллокатехін-3-галлату – 45 мг). Функціональні властивості *Epigalin® Брест* обумовлені фізіологічною активністю 3,3'-диіндолілметану, епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексом біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.). Біологічно активні речовини, що входять до складу *Epigalin® Брест*, впливають на всі механізми проліферації, сприяючи пригніченню гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок. **Рекомендації щодо застосування:** *Epigalin® Брест* рекомендується як додаткове джерело розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок групи ризику. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим (жінкам) по 1-2 капсули на добу під час прийому їжі. Курс застосування визначається лікарем індивідуально, проте зазвичай становить не менше 3-х місяців. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Біохелс Інтернешнл ГмбХ, Німеччина, Хайнріх-Вірт-Штр., Д-95213, Мюнхберг / Biohealth International GmbH, Germany, Heinrich-Wirth-Str. 13, D-95213 Münchberg; тел.: +49 9251 870 87 20. **Ексклюзивний представник:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, Святошинський район, вулиця Перемоги, буд. 9, офіс 20, тел./факс: (044) 422-50-70.

PRO PHARMA