

# Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№9 (65) '2011

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

NYCOMED

ИНТЕРФЕРОНЫ В ЛЕЧЕНИИ  
ПРЕДРАКОВОЙ ПАТОЛОГИИ  
ШЕЙКИ МАТКИ 22

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ  
ЖЕЛЕЗ 26

ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ ИНФЕКЦИОННОГО  
ГЕНЕЗА 55

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ  
ПЛАЗМАФЕРЕЗА В  
АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ 76

РОЛЬ ЭКСТРЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ  
В СОХРАНЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО  
ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ И  
МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН 125

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ  
УРОГЕНИТАЛЬНОГО  
ТРИХОМОНИАЗА 147

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ  
У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА  
С ГЕНИТАЛЬНЫМ  
ЭНДОМЕТРИОЗОМ 165

## АКТОВЕГІН



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

## ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

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



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

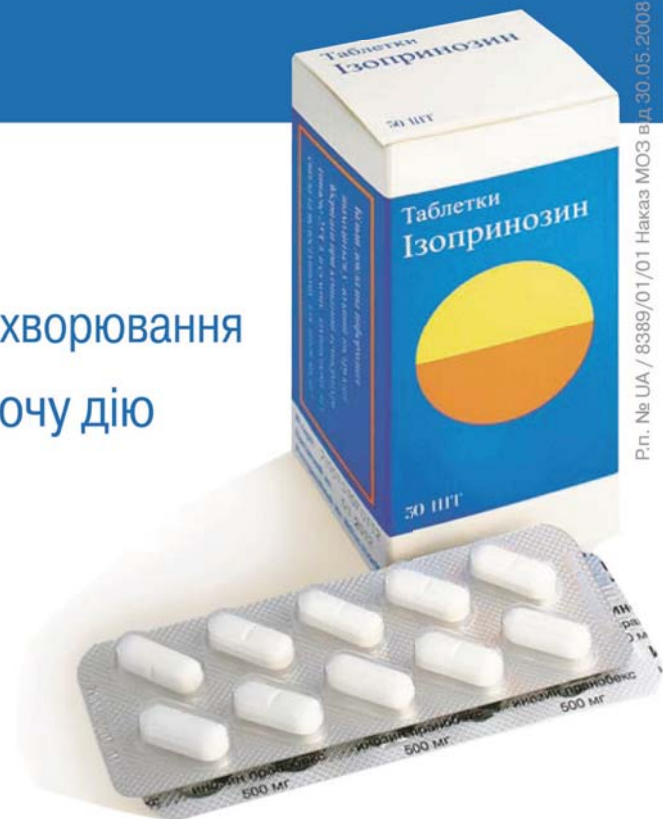
ТОВ «Нікомед Україна»: Україна, 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г  
Тел.: +38 (044) 390 09 09, факс: +38 (044) 390 29 29, www.nycomed.ua  
Р.Л. МЗС України: №114/1232/03/01, №114/1232/03/01, №114/1232/03/01, №114/1232/03/01,  
№114/1232/04/01 від 13.12.2008, №114/9947/03/05, UA/9947/06/01, UA/2047/05/01 від 22.10.2008.  
Представлено в Україні Нікомед Остєорона Маркетинг Сервіс Інх.



ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ  
З ІМУНОМОДУЛЮЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

# ІЗОПРИНОЗИН

- ✓ пригнічує розмноження вірусів
- ✓ скорочує тривалість симптомів захворювання
- ✓ проявляє виражену імуномодулюючу дію



ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»  
вул. Фізкультури, 30в, офіс 604, 03680, м. Київ  
Тел.: 044 594 70 80, факс: 044 594 70 81  
[www.teva.ua](http://www.teva.ua), [www.tevapharm.com](http://www.tevapharm.com)



# ФУЦИС®

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



**ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2011**



**ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2009**

- ▶ Доведена клінічна ефективність<sup>1</sup>
- ▶ Доведена біоеквівалентність<sup>2</sup>
- ▶ Виробництво відповідає стандартам WHO GMP<sup>3</sup>



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

<sup>1</sup> Звіт про результати багатоцентрових клінічних досліджень препарату Фуцис®, 2005, Україна.

<sup>2</sup> Звіт про результати біоеквівалентності препарату Фуцис®, 2006, Індія.

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

Реклама лікарського засобу. Для спеціалістів охорони здоров'я.



Виробник:  
«Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД»  
0(44) 495 82 88





# Tazalok™

## Тазалок™

**- ПРИРОДНЫЙ ПУТЬ  
ОТ ЭСТРОГЕННОЙ ДОМИНАНТЫ  
К ДОМИНАНТЕ ЗДОРОВЬЯ**

**ТАЗАЛОК™ ПОКАЗАН ПРИ:**

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



**NEW**

Капли для перорального применения



**Tazalok™**  
Тазалок™

100 ml

**PRO PHARMA**

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



**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ** 9 (65)/2011

## УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
УКРАИНЫ

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ  
ЖЕНЩИНЫ»

## АДРЕС И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

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

## НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 8000 экз.

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

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

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

## РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 9 от 16.11.2011 г.

Подписано к печати 28.11.2011 г.

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

## Фотовывод и печать

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

© Министерство здравоохранения Украины, 2011

© Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика, 2011

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и  
гинекологии АМН Украины», 2011

© Институт стратегических исследований  
МЗ Украины, 2011

© ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»

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

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
МЗ УКРАИНЫ

## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраинский научно-практический журнал

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

### Почетный президент издания

А. Ф. Возианов, академик  
НАН и АМН Украины

### Главный научный консультант

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

### Главные редакторы

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

Р. А. Моисеенко,  
первый заместитель  
Министра здравоохранения  
Украины

### Научные консультанты

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

### Научные редакторы

А. Е. Дубчак  
Г.К. Степанковская

### ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

Д. О. Бахтиярова  
Е. С. Щербинская

### РЕКЛАМА И ОФОРМЛЕНИЕ

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА  
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Попильнюк

### РЕКЛАМА И МАРКЕТИНГ

И. Лукавенко

Н. Шипкова

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Т. Я. Малацай

### КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

### ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

А. А. Бондаренко

### Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

### Редакционная коллегия

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

# СОДЕРЖАНИЕ 9 (65)/2011

## НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

Впервые в Европе родились двойняшки после применения уникальной технологии исследования генома! .....9

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Характеристика акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні

Г.Я. Пархоменко, О.О. Дудіна .....11

Якість медичної допомоги породіллям та новонародженим в акушерських стаціонарах після проведення організаційного експерименту

В.Г. Гінзбург .....16

Интерфероны в лечении предраковой патологии шейки матки у больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

В.Ф. Нагорная, Т.Е. Старуценко .....22

## ДИСКУССИИ

Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез

В.Н. Коновалова .....26

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Местная профилактика заболеваний, передающихся половым путем у женщин. Результаты, полученные при применении бензалкония хлорида в форме таблеток Фарматекс®

A. Siboulet, J.M. Bohbot, F. Catalan, Ant. Siboulet .....33

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция)

И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унанян .....38

Венозна енцефалопатія у вагітних (огляд літератури)

І.С. Зозуля, Н.М. Чемер .....41

## НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ

Профилактика гестационной анемии у женщин в прегравидарный период и во время беременности

Т.Г. Романенко .....45

Застосування лактобацил у профілактиці рецидивуючого перебігу інфекцій сечової системи

Н. Степанова, Л. Лебідь, О. Романенко .....49

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Антибактериальная терапия больных острым пиелонефритом беременных на современном этапе

М.И. Ухаль, О.М. Ухаль .....53

Профілактика плацентарної дисфункції інфекційного генезу

Т.Г. Романенко, Т.М. Ігнатюк .....55

Діагностика та лікування клімактеричного синдрому в жінок з артеріальною гіпертензією

О.В. Грабоус .....60

Оценка эффективности и комплаентности вагинальных капсул Полижинакс® при лечении неспецифических эндоцервицитов

Е.В. Енькова, Н.Н. Минаев .....65

Аб'юфен 400 мг і напади приливів. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності Аб'юфену 400 мг

Dr. Jian-Claude Rouèche, Dr. Christian de Chasteigner .....67

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Первая в Украине успешная пренатальная аспирация кисты яичника у плода и катамнестическое наблюдение в течение 16 лет

Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, А.В. Коротков .....70

Досвід використання Диклоберлу в комплексній терапії запальних захворювань геніталій та аденоміозу

А.Г. Корнацька, І.Б. Вовк, Г.В. Чубей .....73

Опыт применения плазмафереза в акушерской практике на базе киевского городского родильного дома № 5

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, М.Л. Станишевская, С.Н. Жукова, В.Б. Аксенов .....76

## АКУШЕРСТВО

Пути снижения преэклампсии у многорожавших женщин

Ю.П. Вдовиченко, Сухейль Сулейман Салама Абу Мустафа .....81

Хроническая венозная недостаточность во время беременности. Лиотон 1000 гель: опыт лечебно-профилактического применения

Т.Г. Романенко .....83

Гипергомоцистеинемия и беременность

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй .....87

Стан імунітету та особливості мікробіоценозу пологових шляхів у жінок із загрозою передчасних пологів

І.І. Вороб'їова, С.І. Могілевська, А.А. Живецька-Денисова .....91

Комплексна клініко-лабораторна оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів при веденні вагітних з анемією на тлі гіпотиреозу

П.В. Лапко, В.А. Маляр .....96

## ГИНЕКОЛОГИЯ

Аналіз медико-соціального впливу впровадження сучасних медичних технологій на покращання репродуктивного здоров'я жінок з невиношуванням вагітності

В.В. Подольський, С.П. Писарева, В.Л. Дронова, В.В. Подольський .....100





# ПОЛИЖИНАКС® ПОЛИЖИНАКС® ВИРГО

НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

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



надежно и бережно действует при бактериальном вагините и кандидозе<sup>1</sup>



действует на возбудителей наиболее распространенных инфекций<sup>2,3</sup>



оказывает противовоспалительное действие без гормонов<sup>2</sup>



для лечения и профилактики послеоперационных и послеродовых осложнений<sup>1</sup>



LABORATOIRE  
**INNOTECH**  
INTERNATIONAL

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

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

3. Nosoco.tech. Mesures in-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Évaluation de leur association au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.

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

# СОДЕРЖАНИЕ 9 (65)/2011

**Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовых болей**

Н.В. Зароченцева, Л.И. Титченко, Ю.П. Титченко,  
Н.С. Меньшикова, Е.С. Кашина .....103

**Стан гіпофізарно-яєчникових гормонів репродуктивної системи в жінок із фоновою патологією шийки матки, що проживають у регіоні з природним йододефіцитом**  
В.В. Подольський, І.А. Штул .....107

**Оценка эффективности препарата Залаин® в терапии вульвовагинита кандидозной этиологии**  
М.В. Кажина, Л.Ф. Чигарева, Л.В. Коваленко,  
Т.В. Некрашевич, А.М. Уколова, Ю.И. Калейчик .....110

**Эффективность применения Магне-В<sub>6</sub> в коррекции вегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом**  
Т.Г. Романенко, Е.Н. Гопчук .....115

**Изменения показателей активности местных неспецифических протеиназ и их ингибиторов при гиперплазиях эндометрия**  
Е.П. Коваленко, Т.Ф. Татарчук, С.В. Литвинова,  
А.В. Кубышкин .....118

**Особливості функціональної здатності печінки у жінок з фіброміомою матки на тлі захворювань гепатобілярної системи**  
О.М. Макаручук, Л.Г. Бойчук, В.І. Юнгер,  
О.М. Островська, І.В. Мегедин .....122

## **ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ**

**Роль экстренной контрацепции в сохранении репродуктивного здоровья подростков и молодых женщин**  
М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковлева, Н.Г. Филипова .....125

**Стан здоров'я підлітків із функціональними розладами системи травлення, які палять**  
Г.П. Мосієнко .....129

## **ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ**

**Допплерометрична оцінка первинного порушення преплацентарного кровотоку**  
І.Б. Вовк, О.В. Трохимович, І.М. Дикан, Н.К. Волик .....131

**Пренатальна діагностика при багатоплідній та одноплідній вагітності після використання допоміжних репродуктивних технологій**  
І.Ю. Гордієнко, О.М. Тарапурова, Г.О. Гребініченко,  
Т.В. Нікітчина, А.О. Носко, Вл.В. Подольський .....134

**Особенности развития костно-мышечной системы детей до 1 года, перенесших инфекционное воздействие в период внутриутробного развития**

Г.С. Манасова .....138

**Клінічна та мікробіологічна ефективність комплексного застосування препаратів Хемоміцин® та Лавомакс® у лікуванні жінок із хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмової етіології**  
О.Ю. Борисюк .....142

## **TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП**

**Эффективность лечения урогенитального трихомониаза**  
Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова .....147

**Прегавидарная подготовка женщин с синдромом потери плода и герпесвирусной инфекцией**  
В.И. Линников .....153

**Вплив гострих форм герпесвірусних інфекцій на перебіг вагітності, пологів і неонатального періоду та ефективність його корекції**  
О.В. Усачова .....158

## **БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ**

**Роль комплексного дослідження порожнини матки у підвищенні ефективності лікування жіночого безпліддя після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій**  
О.М. Коробко .....163

**Тактика лікування безпліддя в жінок пізнього репродуктивного віку з генітальним ендометріозом**  
І.І. Чермак .....165

## **ОНКОЛОГИЯ**

**Вплив кверцетину та тіотриазоліну на вираженість оксидативного стресу у хворих на рак молочної залози з мутаціями генів MTHFR та MMP-12 після хіміотерапії та променевого лікування**  
І.Ф. Хурані .....169

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

**Стан ендотелію судин при експериментальному гестозі у SHR-самиць щурів**  
Е.Л. Торянік .....173





# Prenatal®

ВІТРУМ®  
ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ *forte*

## ЩАСЛИВЕ МАТЕРИНСТВО



по 30, 60 або 100 таблеток

**ВІТРУМ® Пренатал Форте** завдяки своїм компонентам:

- Знижує ризик розвитку вроджених вад плоду
- Зміцнює імунну систему
- Зменшує ймовірність токсикозу та залізодефіцитної анемії

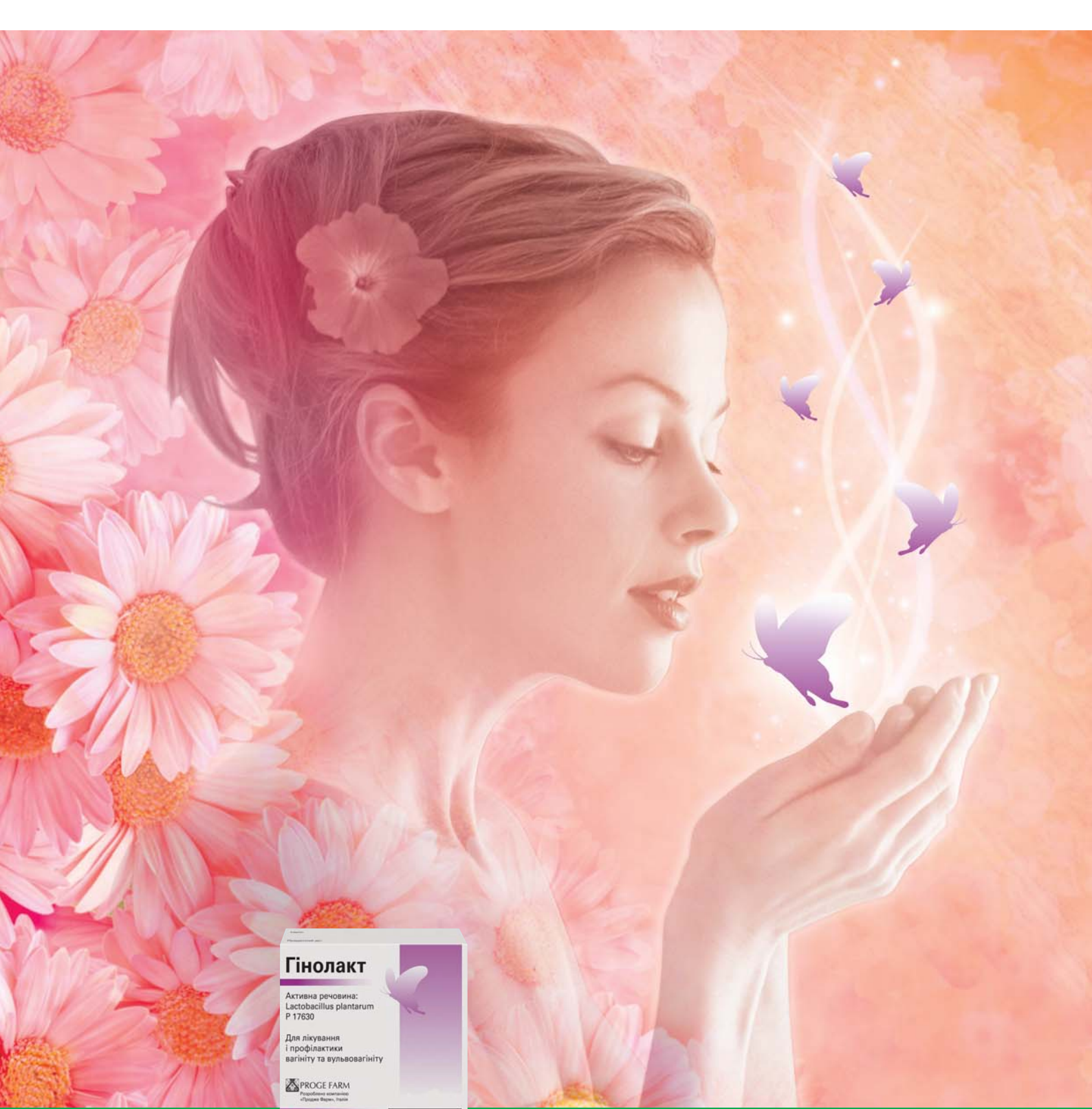
**Склад препарату:** 1 таблетка містить вітамін А – 2500 МО, бета-каротин 2500 МО, вітамін D – 400 МО, вітамін С – 120 мг, вітамін Е – 30 МО, вітамін В1 – 3 мг, вітамін В2 – 3,4 мг, нікотинамід – 20 мг, вітамін В6 – 10 мг, вітамін В12 – 12 мкг, фолієва кислота – 800 мкг, біотин – 30 мкг, пантотенова кислота – 10 мг, цинк – 25 мг, кальцій – 200 мг, залізо – 60 мг, магній – 25 мг, йод – 150 мкг, мідь – 2 мг, марганець – 5 мкг, молібден – 25 мкг, селен – 20 мкг, хром – 25 мкг.

Для отримання більш детальної інформації уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату.  
Реклама. Лікарський засіб.

Ресстр. посв. МОЗ України № Р.11.01/03909 від 22.01.07







TEVA

ratiopharm

# Гінолакт

Вагінальний пробіотик нового покоління

Відновлює природну мікрофлору піхви

Містить унікальну *Lactobacillus plantarum P17630*,  
з **ДОВЕДЕНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ** вагінального пробіотика

Реклама лікарського засобу. Умови зберігання. Зберігати при температурі 2–8°C, у недоступному для дітей місці. Термін придатності 2 роки. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П. МОЗ України № УА/6813/01/01 від 31.07.2008. Виробник. Каталент Італі С.п.А., Італія. Заявник. ратиофарм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина. Повна інформація про застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Перед застосуванням порадьтеся з лікарем · ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: вул. Фізкультури, 30-В, м. Київ, 03680 · www.teva.ua



## Впервые в Европе родились двойняшки после применения уникальной технологии исследования генома!

**Месяц назад в одном из роддомов Украины родились 2 девочки. Чем они примечательны? Эти девочки появились на свет после применения уникальной инновационной технологии.**

У их мамы до этого было 6 самоабортов в ранние сроки беременности. Такая ситуация часто возникает при наличии у плода серьезных хромосомных нарушений. Ранее таким женщинам рекомендовалось ЭКО с предимплантационной генетической диагностикой, но даже такое исследование не могло дать полной гарантии генетической «нормальности» эмбриона.

Женщине в клинике «Надия» было проведено генетическое исследование «сравнительной геномной гибридизации», которое заключается в изучении всего генома эмбрионов с помощью специальных микрочипов. Специалисты клиники оплодотворили несколько яйцеклеток, получили эмбрионы. Несколько клеток эмбрионов взяли на генетическое исследование. Инновационная технология сравнительной геномной гибридизации, которую применили врачи клиники «Надия», позволила выбрать из нескольких эмбрионов наиболее генетически здоровые и жизнеспособные.

Всего было отобрано три эмбриона, два из которых врачи «Надии» перенесли в матку пациентки. После подсадки эмбрионов наступила беременность, и в положенный срок пациентка киевских репродуктологов родила двух здоровых малышей.

Первый ребенок в мире по аналогичной технологии появился на свет в декабре 2010 г. в США, а на ежегодной конференции Американского Общества Репродуктивной Медицины, которая проходила с 15 по 19 октября 2011 г. в Орландо, доложено о рождении первых 100 в этой стране детей, появившихся на свет с помощью сравнительной геномной гибридизации.

Клиника репродуктивной медицины «Надия» открылась 5 лет назад, и на данный момент, благодаря усилиям ее специалистов, уже родилось около 2500 детей. Но двойняшки – это поистине уникальный, беспрецедентный случай, так как данная технология только недавно начала применяться, и ее использует весьма ограниченное количество клиник репродуктивной медицины. Клиника «Надия» – единственная в СНГ и одна из немногочисленных клиник в Европе, которая может предложить своим пациентам такой метод диагностики. Украинские специалисты уверены, что сравнительная геномная гибридизация поможет многим супружеским парам стать родителями. Данная технология позволяет успешно зачать женщинам, которых ранее репродуктологи считали «бесперспективными»: старше 40 лет, с многочисленными выкидышами в анамнезе. Также сравнительная геномная гибридизация значительно повышает шансы на отцовство для мужчин с тяжелыми формами нарушения сперматогенеза.

В настоящий момент в Украине ожидают рождения долгожданных малышей еще несколько женщин, эмбрионы которых исследовали с помощью этой уникальной технологии.

# ЦЕРВАРИКС™

Вакцинируйте,  
чтобы рак  
шейки матки  
не стал для них  
приговором



CVRX/01/UA/21.06.2011/5036

Информация для специалистов.



За дополнительной информацией обращайтесь  
в ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»:  
03038, г. Киев, ул. Линейная, 17. Тел./факс: (044) 585-51-85/ -86.



Вакцина против типов 16 и 18 вируса папилломы человека  
(рекомбинантная, на адьюванте, адсорбированная)



# Характеристика акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні

Г.Я. Пархоменко, О.О. Дудіна

Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України

У статті наведені результати аналізу діяльності акушерсько-гінекологічної служби в Україні за період 2006–2010 років. Представлено аналіз основних показників результативності в розрізі регіонів країни.

У 2006–2010 рр. несприятлива демографічна ситуація супроводжувалася зменшенням чисельності населення, у т.ч. жіночого. Кількість жінок фертильного віку зменшилась зі 123,4 тис. до 117,9 тис., а їх питома вага серед жіночого населення – з 49% до 47,6% відповідно [2, 4, 7]. У таких умовах зростає значущість медичного контролю за здоров'ям жіночого населення [1, 3]. Вагоме місце в наданні акушерсько-гінекологічної допомоги посідає амбулаторно-поліклінічна ланка: жіночі консультації, гінекологічні кабінети, СЛА, ФАПи, центри планування сім'ї, оглядові кабінети [6, 8].

Існуюча в Україні система медичного забезпечення жіночого населення за спеціальністю «Акушерство і гінекологія» регламентована наказами МОЗ України від 28.12.2002 р. № 503 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», від 29.12.2003 р. № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні». Наразі завершено розробку проекту наказу МОЗ України з удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги, яким передбачено переорієнтацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги на всевітньо визнані медико-організаційні технології з доведеною ефективністю. Основними напрямками амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги залишаються: систематичний, кваліфікований, однаково доступний у селах і містах лікарський, фельдшерський профілактичний нагляд за жінками, своєчасна діагностика і лікування акушерської та гінекологічної патології, широка інформаційно-просвітницька робота з питань репродуктивного здоров'я, планування сім'ї, підготовка вагітних до пологів [5, 9–11].

**Мета роботи** – провести аналіз акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час виконання роботи використано статистичний метод – дані галузевої статистики за 2006–2010 роки.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Амбулаторна акушерсько-гінекологічна допомога надається в АЗП/СМ, жіночих консультаціях, гінекологічних кабінетах ЦРЛ, СЛА, ФАПах, центрах планування сім'ї, оглядових кабінетах поліклінік.

На первинному рівні амбулаторну акушерсько-гінекологічну допомогу мешканці села отримують на ФАПах, в АЗП/СМ (без лікаря акушера-гінеколога). Амбулаторна робота акушерки на первинному етапі переважно має профілактичний характер з метою попередження ускладнень вагітності та виникнення гінекологічних захворювань. Вагітні з неускладненим загальним і акушерським анамнезом, а також неускладненим перебігом вагітності

можуть перебувати під динамічним спостереженням сімейного лікаря/акушерки/фельдшера з обов'язковою консультацією лікаря акушера-гінеколога жіночої консультації ЦРЛ у 19–21 тиж і 30 тиж вагітності. У разі виникнення акушерських ускладнень, патології плода, загострення екстрагенітальної патології вагітна негайно передається під нагляд лікаря акушера-гінеколога.

На вторинному рівні амбулаторну акушерсько-гінекологічну допомогу вагітним і гінекологічним хворим надає медичний персонал ЦРЛ, ЦМЛ, МЛ жіночих консультацій, гінекологічних кабінетів ЦРЛ, центрів планування сім'ї, оглядових кабінетів поліклінік. У ЛПЗ вторинного рівня спостерігають вагітних без ускладненого перебігу вагітності та з акушерськими ускладненнями, із супутньою тяжкою екстрагенітальною патологією, ПВР плода. За наявності показань вагітних скеровують на третинний рівень надання медичної допомоги.

На третинному рівні амбулаторну акушерсько-гінекологічну допомогу надають спеціалісти ОЛ. У ЛПЗ третього рівня поглиблено виконують обсяг медичного обстеження, який не можливий на попередніх етапах надання медичної допомоги вагітним і гінекологічним хворим. За необхідності інші спеціалісти проводять консультування, додаткове обстеження. Після проведеного обстеження складають індивідуальний план спостереження вагітної для медичного персоналу перших двох рівнів.

З огляду на основні завдання амбулаторно-поліклінічної ланки акушерсько-гінекологічного профілю виконуються функції систематичного, кваліфікованого лікарського, фельдшерського, профілактичного нагляду за жінками, своєчасної діагностики і лікування акушерської та гінекологічної патології, широкої інформаційно-просвітницької роботи з питань репродуктивного здоров'я, планування сім'ї, підготовки батьків до пологів.

Ефективність заходів, які проводяться в жіночих консультаціях з питань охорони здоров'я вагітних і антенатальної охорони плода, найбільш висока, якщо їх починають з ранніх термінів вагітності. Отже, ранне (до 12 тиж вагітності) взяття вагітних на облік є одним з важливих розділів роботи жіночих консультацій.

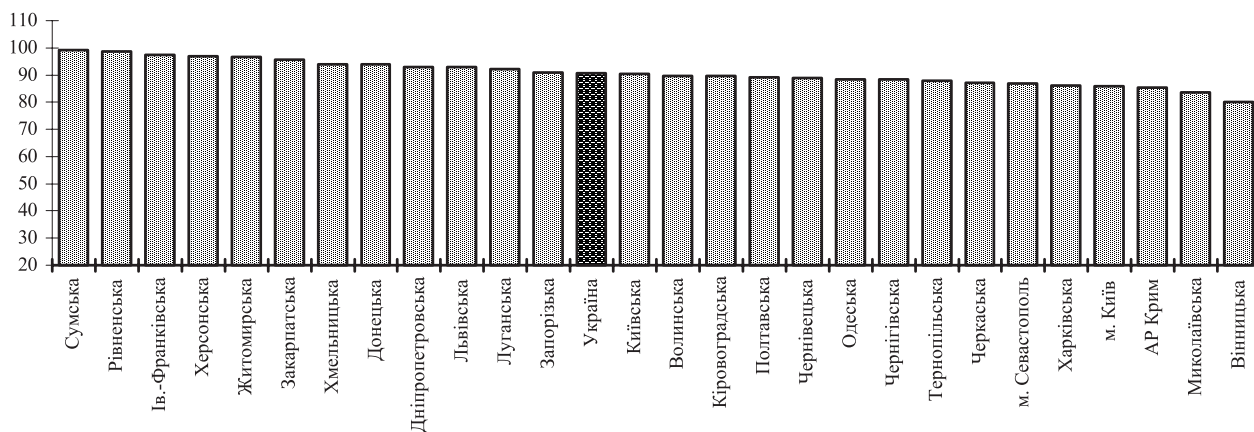
Протягом останніх 5 років в Україні утримано позитивну динаміку охоплення вагітних раннім (до 12 тиж вагітності) диспансерним наглядом (88,97% – у 2006 р., 90,06% – у 2008 р., 90,7% – у 2010 р.).

У 2010 р. досягнуто понад 95% раннього охоплення вагітних диспансерним наглядом у Житомирській, Закарпатській, Івано-Франківській, Сумській і Рівненській областях. Низький рівень цього показника зафіксовано лише у Вінницькій (79,9%) і Миколаївській (83,15%) областях, в інших регіонах – у межах 86–95% (рис. 1).

Суттєвим резервом більш повного раннього охоплення вагітних диспансерним наглядом є залучення до медичного нагляду за вагітними сімейних лікарів, що передбачено проектом наказу МОЗ України з удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги.

На тлі високого рівня захворюваності та смертності новонароджених від ПВР, захворюваності вагітних ЗП/СШ актуальним є своєчасне і повне обстеження вагітних на

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ



**Рис. 1. Раннє взяття вагітних (до 12 тиж вагітності) під нагляд жіночих консультацій у 2010 р. (%)**

сифіліс і СНІД, альфа-фетопротеїн, проведення УЗД стану плода (табл. 1).

Слід зазначити, що протягом останніх років в усіх регіонах України фіксувалося достатнє охоплення вагітних обстеженням на сифіліс, ВІЛ/СНІД. Це зумовлено вирішенням питання закупівлі тест-систем для обстеження на ВІЛ-інфекції вагітних коштом державного бюджету. Спостерігалася позитивна динаміка охоплення УЗД вагітних з 93,3% у 2006 р. до 96,1% у 2010 р. У 2010 р. лише в АР Крим і Волинській області УЗД охоплено до 90% вагітних.

Доцільність повного охоплення вагітних УЗД зумовлена високим рівнем смертності немовлят від ПВР. Протягом останніх років в Україні щорічно від ПВР помирає понад 1200 немовлят, крім того, щорічно переривається вагітність майже у 2000 вагітних, в яких під час УЗД виявлено ПВР.

Регламентованою системою надання акушерської допомоги передбачено обстеження вагітних з групи перинатального ризику на альфа-фетопротеїн. Протягом останніх 5 років охоплення цим методом зросло з 26,5 до 36,9%. Нині немає єдиної точки зору стосовно обов'язкового обстеження всіх вагітних на альфа-фетопротеїни. Однак досвід показує, що в результаті охоплення вагітних цим дослідженням можна значно зменшити частоту народження дітей з анемією та спинномозковою грижею. А вже сьогодні у 0,8% обстежених на альфа-фетопротеїн вагітних виявляються відхилення. Доцільність збільшення охоплення вагітних обстеженням на альфа-фетопротеїн зумовлена тим, що цей тест є маркером тяжких інвалідизуючих захворювань у дітей. У 2010 р. скринінгом на альфа-фетопротеїн охоплено від 75,5% вагітних у Вінницькій, 60,1% у Харківській, 59,2% у Донецькій областях до 5,2% у Рівненській, 7,2% у Київській, 9,7% у Запорізькій областях.

Робота медико-генетичної служби передбачає також обстеження вагітних інвазивними методами (біопсія вор-

*Таблиця 1*  
**Деякі показники обстеження вагітних у 2006–2010 рр. (на 100 вагітних)**

Рік	Обстежено на			
	альфа-фетопротеїни	ВІЛ/СНІД	реакцію Вассермана	УЗД
2006	26,50	95,09	99,32	93,90
2007	29,62	95,95	98,99	94,45
2008	34,93	98,97	98,97	95,27
2009	35,33	96,68	96,30	95,70
2010	36,94	96,87	96,24	96,09

син хоріона, амніоцентез, біопсія плаценти, кордоцентез). У цілому по Україні у 2010 р. виявлено відхилень стану плода з подальшою її корекцією у 24% вагітних, яким проведено дослідження ворсин хоріона, у 9,5% – кордоцентез, 9,5% – біопсію плаценти, 3,9% – кордоцентез. Інвазивні методи діагностики стану плода впроваджено в роботу медико-генетичних закладів АР Крим, Дніпропетровської, Донецької, Львівської, Харківської, Миколаївської, Рівненської областей та м. Севастополя. Водночас медико-генетична служба 19 регіонів все ще не впровадила жодного методу інвазивної пренатальної діагностики.

Одним з важливих розділів діяльності жіночих консультацій є виявлення груп ризику вагітних щодо перинатальної патології з проведенням їх диспансерного нагляду. Негативні тенденції стану здоров'я дівчат-підлітків та жінок фертильного віку зумовили все ще не впровадила жодного методу інвазивної пренатальної діагностики.

Так, протягом останніх 5 років частота ХСК у вагітних зросла на 6,3% і становила у 2010 р. 6,2 на 100 вагітних. При незначній позитивній динаміці все ще в кожній четвертій вагітній спостерігалася анемія, майже у кожній сьо-

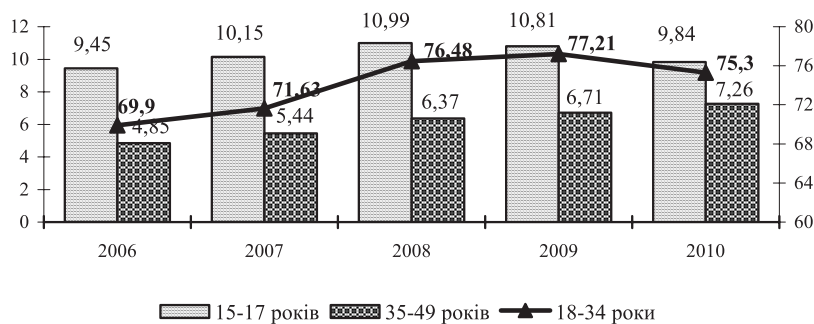
**Частота окремих захворювань у вагітних за 2006–2010 рр. (на 100 вагітних)**

Захворювання	Рік				
	2006	2007	2008	2009	2010
Анемія	31,71	28,79	27,4	26,51	26,41
Хвороби системи кровообігу	5,82	5,73	5,98	6,09	6,19
Хвороби сечостатевої системи	15,36	15,4	15,21	15,1	14,63
Прееклампсія та еклампсія	2,91	2,36	2,22	2,74	2,53
Гестози	8,94	8,19	7,44	7,02	6,65

*Таблиця 2*



## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ



**Рис. 2.** Частота пологів в окремих вікових групах на 1000 відповідного населення у 2006–2010 рр.

мої – хвороби сечостатевої системи. За даними вітчизняних вчених, розвиток цих хвороб зумовлений погіршенням умов життя, хімічним і радіаційним забрудненням природного і виробничого середовища території України.

За даними досліджень, частота патології вагітності залежить як від рівня екстрагенітальних захворювань, так і від якості роботи жіночих консультацій. Впровадження регламентованих КП сучасних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю в діяльність жіночих консультацій сприяло позитивній динаміці частоти патології вагітності – гестозів з 8,9 на 100 вагітних у 2006 р. до 6,7 у 2010 р., преєклампсії і еклампсії – з 2,9 до 2,5 відповідно. Найбільшу частоту гестозів вагітних зафіксовано у Вінницькій (11,4 на 100 вагітностей), Миколаївській (9,5), Дніпропетровській (9,3) областях. Це може зумовлюватися більш повним виявленням цієї патології, що підтверджується значно більшим, ніж у середньому по Україні (2,88), співвідношенням частоти гестозів та преєклампсії і еклампсії – 3,67, 3,37 та 7,18 відповідно. Найбільш високі показники частоти преєклампсії і еклампсії вагітних спостерігалися у Вінницькій (0,82 на 100 вагітностей), Чернівецькій (0,54) та Закарпатській (0,50) областях при низькому співвідношенні частоти гестозів та преєклампсії і еклампсії (2,01, 2,39 та 1,65), що потребує проведення в жіночих консультаціях цих регіонів клінічного аудиту стосовно повноти виявлення і якості лікування гестозів вагітних.

Скорочення акушерсько-гінекологічних ліжок вплинуло на інтенсивність їх роботи при збереженні якісних показників. У цілому по Україні середня зайнятість акушерських ліжок зменшилася з 258,6 дня у 2006 р. до 243,5 дня у 2010 р., збільшилася гінекологічних – з 315 до 328,8 дня, ліжок для недоношених і хворих новонароджених – з 255,47 до 261,5 дня відповідно. Безперечно, на основні показники інтенсивності роботи акушерських ліжок вплинула переорієнтація діяльності стаціонарних закладів на рекомендовані ВООЗ перинатальні технології, які передбачають ранню виписку породілей із пологових стаціонарів. Показник зайнятості акушерських ліжок зменшився за рахунок скорочення середнього перебування на ліжку з 8,9 дня у 2006 р. і сприяв збільшенню обігу ліжка з 29,1 до 31 відповідно. Слід зазначити, що збільшення обігу ліжка призводить до збільшення простою ліжка, тому можна констатувати стабілізацію інтенсивності роботи акушерських ліжок. У цілому протягом останніх 5 років інтенсивність роботи акушерських ліжок була недостатньою. У 2010 р. інтенсивно працювали акушерські ліжка лише в м. Києві (середня зайнятість ліжка – 283 дні при середньому перебуванні на ліжку 6,24 і обігу ліжка 45,39). Вищою за середню по Україні була інтенсивність роботи акушерських ліжок лише в Одеській та Чернівецькій областях. Враховуючи, що середня зайнятість акушерського

ліжка залишилася низькою, а середнє перебування на ліжку було вищим за передбачуване КП, доцільно проводити клінічні аудити з проблем використання ліжкового фонду акушерських відділень у Полтавській, Луганській, Кіровоградській, Чернігівській, Запорізькій областях.

Незважаючи на збільшення інтенсивності гінекологічних ліжок у цілому, спостерігалася недостатня їх робота в Івано-Франківській, Львівській, Рівненській та Чернігівській областях, а ліжок для недоношених і хворих новонароджених – у Рівненській, Херсонській, Кіровоградській областях, АР Крим та м. Севастополі. У 12 регіонах робота гінекологічного ліжка у 2010 р. була над-нормативною (у 2006 р. – у 17 областях).

При збільшенні інтенсивності роботи ліжок для недоношених та хворих новонароджених у цілому доцільно вивчити причини високого показника середнього перебування на ліжку у Чернігівській (25,99), Дніпропетровській (21,07), областях та м. Севастополі (20,53).

На фоні негативної демографічної ситуації, яка спостерігалася в Україні протягом останніх років, поступово збільшилася абсолютна кількість пологів з 454,8 тис. у 2006 р. до 491,6 тис. у 2010 р. Загальною причиною для пологів є фертильний вік матері (15–49 років). Із загальної кількості пологів в Україні на цей період припадало близько 90%. За останні 5 років зафіксовано позитивну динаміку частоти пологів лише у віковій групі жінок 35 років і старших, у жінок фертильного віку і дівчат 15–17 років частота пологів зростає з 9,45 на 1000 жінок відповідного віку у 2006 р. до 10,81 у 2009 р. при зниженні її до 9,84 у 2010 р. Аналогічна тенденція народжуваності характерна і для жінок фертильного віку – 69,9; 77,2 та 75,3 (рис. 2).

Незважаючи на погіршення соматичного здоров'я жіночого населення, впроваджені рекомендовані ВООЗ перинатальні технології з доведеною ефективністю сприяли збільшенню частоти нормальних пологів з 51,39% у 2006 р. до 66,69% у 2010 р. Частка ускладнених пологів за цей період зменшилася з 48,61 до 33,31% переважно за рахунок зменшення частоти аномалій пологової діяльності, преєклампсії та еклампсії, а також екстрагенітальної патології.

Як і в попередні роки, спостерігалася поляризація показника ускладнених пологів від 46,6% у Одеській, 37,9% у Вінницькій, 36,5% у Полтавській областях, 43,35 у м. Києві до 27% у Волинській, Дніпропетровській, Львівській, Черкаській областях (рис. 3).

Позитивна динаміка частоти ускладнених пологів підтвердилася зниженням частоти розвитку ускладнень пологів і післяпологового періоду. Частота аномалій пологової діяльності знизилася з 67,4 на 1000 пологів у 2006 р. до 42,9 у 2010 р., розривів промежини III–IV ст. – у 2,5 разу (0,1–0,04), а розривів матки – не змінилася (0,04). Дося-

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

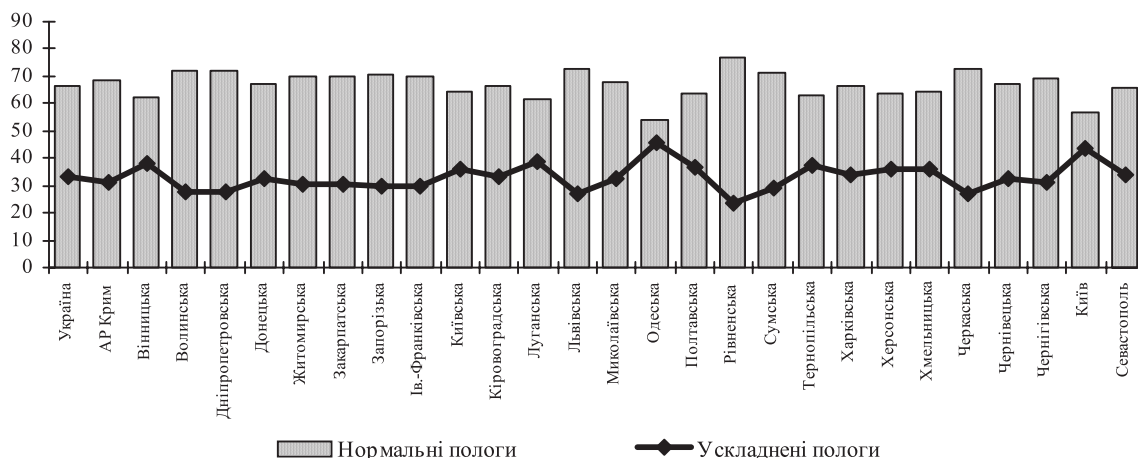


Рис. 3. Рівень нормальних і ускладнених пологів на окремих територіях України у 2010 р. (%)



Рис. 4. Кесарів розтин (на 1000 пологів) і летальність при ньому у 2006–2010 рр. (%)

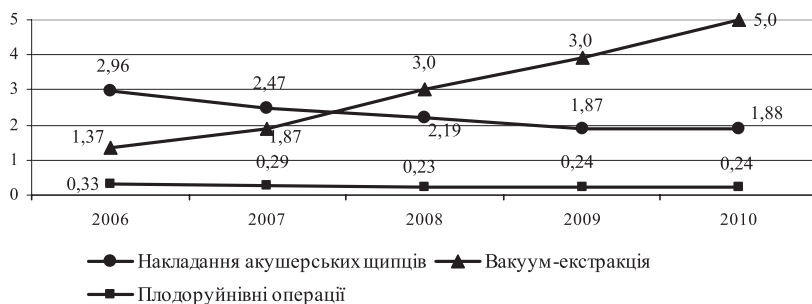


Рис. 5. Хірургічна допомога при пологах в Україні за 2006–2010 рр. (на 1000 пологів)

гнуто позитивну динаміку частоти розвитку статевого сепсису і розпитої післяпологової інфекції – зниження у 5 разів (з 0,1 до 0,02), кровотеч – зниження з 26,1 до 20,5 на 1000 пологів (переважно за рахунок зменшення їх у післяпологовий і послідовий періоди з 17,6 у 2006 р. до 10,5 у 2010 р. та кровотеч, пов'язаних з відшаруванням і передлежанням плаценти, – з 8,3 у 2006 р. до 7,9 у 2010 р.).

Проте спостерігалася негативна тенденція до збільшення частоти оперативного розродження шляхом кесарева розтину. Протягом останніх років частота кесаревих розтинів зростає з 143,75 на 1000 пологів у 2006 р. до 160,3 у 2010 р. Слід зазначити, що, згідно з рекомендаціями ВООЗ, перевищення частоти кесаревих розтинів понад 10% є недоцільним, оскільки не впливає на рівень перинатальної патології і пренатальних втрат. В Україні пороговим значенням частоти кесаревих розтинів за індикаторами якості визначено 10–15 на 1000 пологів. При цьому у 2010 р. понад 170 кесаревих розтинів на 1000 пологів зареєстровано у м. Києві, Київській, Донецькій, Одеській, Харківській областях. Головним спеціалістам – акушерам-гінекологам цих регіонів слід провести

клінічний аудит причин проведення кесаревих розтинів. Усе ще високою залишається летальність при кесаревому розтині 0,02–0,04% (рис. 4).

У цілому по Україні протягом останніх 5 років поступово зменшилася частота накладання акушерських щипців під час пологів, плодоруйнівних операцій, однак зростає частота вакуум-екстракції. У 2010 р. порівняно з 2006 р. частота накладання акушерських щипців під час пологів знизилася на 36,5%, частота плодоруйнівних операцій – на 27,3%, а вакуум-екстракції зростає у 3,6 рази (рис. 5).

Найбільше накладання акушерських щипців використовувалось у Херсонській (7,56), Полтавській (4,54), Київській (3,99) областях, що у 2–3 рази вище, ніж у середньому по країні.

### ВИСНОВКИ

Отримані в ході дослідження результати вказують на те, що:

- підвищилась ефективність роботи амбулаторно-поліклінічної ланки акушерсько-гінекологічного профілю: раннє взяття вагітних на диспансерний облік підвищилось



з 88,9% у 2006 р. до 90,7% у 2010 р.; обстеження на ВІЛ відповідно підвищилися з 95,1 до 96,9%, а УЗД відповідно з 93,9 до 96,1%;

- скоротилася частота окремих захворювань у вагітних за п'ять років відповідно: анемії з 31,7 до 26,4%; преєклампсії та еклампсії з 2,9 до 2,5%; гестозів з 8,9 до 6,6%;

- при збільшенні абсолютної кількості пологів з 454,8 тис. у 2006 р. до 491,6 тис. у 2010 р. знизилася частка аномалій пологової діяльності з 67,4 до 42,9 на 1000 пологів відповідно, проте збільшилася частка використання кесаревих розтинів з 143,7 до 160,3 на 1000 пологів відповідно.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року: Постанова Кабінету Міністрів України № 1849 від 27.12.2006 р. // Офіц. вісн. України. – 2007. – № 1 (19 січ.). – С. 129. – (Ст. 35, код акту 38343/2007).

2. Европейська база даних «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.euro.who.int/hfad?language=Russian>. – Назва з екрану.

3. Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації» 2009 / МОЗ Ук-

раїни, ДУ «Укр. ін-т стратегічних досліджень»; за ред. З.М. Митника, Г.О. Слабкого. – К., 2010. – 153 с.

4. Населення України. 2009 [демограф. щорічник]. – К.: Держкомстат України, 2010. – 449 с.

5. Науково-доказова медицина в акушерстві і гінекології / В.В. Камінський, Н.Й. Сало, О.М. Борис [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2009. – № 2 (38). – С. 65–66.

6. Практическое руководство для врачей общей (семейной) практики / Под ред. акад. РАМН И.Н. Денисова. – М.: ГЭОТАРМЕД, 2001. – 719 с.

7. Статистичний щорічник України за 2009 рік. – К.: Держкомстат України, 2010. – 567 с.

8. Стратегічні підходи до розвитку первинної медико-санітарної до-

моги на засадах сімейної медицини / Г.О. Слабкий, Ю.Б. Ященко, М.В. Шевченко [та ін.] // Сімейна медицина. – 2009. – № 3 (29). – С. 85.

9. Ступаков И.Н. Доказательная медицина в практике руководителей всех уровней системы здравоохранения / И.Н. Ступаков, И.В. Самородская. – М.: МЦФЭР, 2006. – 444 с.

10. Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2008 рік / За ред. В.М. Князевича. – К.: МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», 2009. – 384 с.

11. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2008 рік. – К., 2009. – 360 с.

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### «И СЕРДЦЕ, И ПЕЧЕНЬ, И ЛЕГКИЕ ИМЕЮТ ПОЛ»

Фармаколог Флавия Франкони утверждает, что для более успешного лечения мужчин и женщин следует более тщательно изучать эффективность различных лекарственных препаратов с учетом пола пациента, пишет корреспондент в материале, опубликованном в газете La Stampa .

Настало время, когда медицина должна признать и оценить различия между мужчиной и женщиной. Только так можно гарантировать равноценное лечение для всех", - такого мнения придерживается фармаколог Флавия Франкони.

"Нравится нам это или нет, пол влияет на здоровье. Этот факт слишком долго игнорировался, и в результате страдали женщины. Большая часть медицинских исследований проводится на мужчинах или на мужских особях животных. Затем результаты переносятся на женщин, как если бы они были "маленьки-

ми мужчинами", за исключением репродуктивных органов. В этом смысле можно говорить о "гендерной слепоте" - таком аспекте, который не позволяет обеспечивать лучшее лечение обоим полам", - говорит фармаколог.

"То, что эффективно воздействует на мужской организм, не может так же эффективно воздействовать на женский. Существуют препараты, которые не функционируют или вызывают более сильные побочные эффекты. Например, противовоспалительные нестероидные препараты, которые очень часто употребляют женщины, исследовались на мужчинах. То же самое относится и к антидепрессантам, которые вызывают у женщин сильные побочные эффекты, и так далее", - утверждает Флавия Франкони.

"Цель гендерной медицины - продемонстрировать, что сердце, мозг, печень, легкие

должны рассматриваться как мужские или как женские органы. Медицина должна учитывать различия в происходящих в организмах мужчины и женщины процессах, определяя тактику лечения и защиты их здоровья", - говорит фармаколог. Она подчеркивает, что наибольший ущерб наносится здоровью женщин, хотя от неправильного подхода к функциональным особенностям организма страдают и мужчины. "В Италии от остеопороза - болезни, изучавшейся в основном на женщинах, - страдают 800 тысяч мужчин. О причинах и развитии этого заболевания у мужчин ничего не известно. Стоит также сказать об опухолях молочной железы. Количество таких заболеваний среди мужчин невелико, но очень редко врачи сразу ставят правильный диагноз, рискуя потерять драгоценное время"./La Stampa

<http://www.inopressa.ru>

# Якість медичної допомоги породіллям та новонародженим в акушерських стаціонарах після проведення організаційного експерименту

**В.Г. Гінзбург**

Головне управління охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації

Аналіз, проведений після здійснення комплексних організаційних перетворень, спрямованих на концентрацію пологів переважно в потужних акушерських стаціонарах у сполученні із запровадженням сучасних перинатальних технологій та зменшенням медикалізації пологів, показав, що якість медичної допомоги породіллям та новонародженим у потужних стаціонарах, де сконцентрована основна частка прийнятих пологів, за більшістю показників вища, ніж у стаціонарах меншої потужності.

**Ключові слова:** якість медичної допомоги, акушерські стаціонари різної потужності, породіллі, новонароджені.

Проблеми забезпечення і оцінки якості медичної допомоги є одними з найважливіших для будь-якої системи або служби охорони здоров'я. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): «Якісне медичне обслуговування – це обслуговування, при якому ресурси організуються таким чином, щоб з максимальною ефективністю і безпечною задовольняти медико-санітарні потреби тих, хто найбільш усього потребує допомоги, проводити профілактику і лікування без непотрібних витрат і відповідно до вимог найвищого рівня» [2].

Забезпечення породіллям та новонародженим якісної медичної допомоги в пологових закладах та підрозділах охорони здоров'я відіграє важливу роль у зниженні рівнів материнської і малюкової захворюваності та смертності [3].

Для підвищення якості та ефективності акушерської допомоги в Дніпропетровській області було проведено в 2001–2010 рр. організаційний експеримент з регіоналізації акушерської служби зі створенням потужних міжрайонних закладів /відділень, який включав як складову впровадження в практичну охорону здоров'я сучасних доведено ефективних медичних та перинатальних технологій.

**Метою дослідження** було проведення аналізу якості медичної допомоги породіллям та новонародженим в акушерських стаціонарах після проведення організаційного експерименту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі 11 стаціонарів Дніпропетровської області. Із застосуванням спеціально розробленого документа «Карти експертної оцінки якості та адекватності медичної допомоги вагітним, породіллям та новонародженим» було проведено експертизу адекватності та якості медичної допомоги породіллям та новонародженим. Оцінка проводилась 12 досвідченими спеціалістами з використанням затверджених Міністерством охорони здоров'я клінічних протоколів (Накази МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624, від 31.12.2004 р. № 676, від 28.01.2011 р. № 42, від 27.12.2006 р. № 906, від 29.12.2005 р. № 782, від 08.06.2007 р. № 312, від 29.08.2006 р. № 584, від 27.04.2006 р. № 255).

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у пакетах програм EXCEL-2003®, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 2010 р. в Дніпропетровській області було прийнято 34 889 пологів, з них у потужних пологових стаціонарах (понад 1000 пологів) 80,6%; у стаціонарах середньої потужності (400–1000 пологів) – 13,8%, малої потужності – 5,6%.

Для дослідження було відібрано випадковим способом 706 випадків пологів, які відбулися у 2010 р. в акушерських стаціонарах різної потужності, в тому числі 497 (70,4%) – у потужних стаціонарах (понад 1000 пологів), 97 (13,7%) – у стаціонарах середньої потужності (400–1000 пологів), 112 (15,9%) – у малопотужних акушерських стаціонарах, відібраних для дослідження, репрезентується з загальною структурою пологів за місцем їх проведення.

Вік породілець у середньому становив  $26,8 \pm 5$  років з коливаннями в широкому діапазоні – від 15 до 45 років і не відрізнявся істотно в стаціонарах різної потужності (табл. 1). У віці до 20 років народжували 6,2% породілець, старше 30 років – 27,9%. Із загального числа породілець у 35,2% вагітність була першою, у 25,7% – другою, у 39,1 – третьою та більше. Попередні вагітності у 90,3% закінчилися народженням здорової дитини, в 1,3% – мертвонародженням, у 7% – штучним, у 6,4% – природним перериванням вагітності.

Дві третини (67,7%) породілець проживали у міській і одна третина (32%) у сільській місцевості. Структура породілець, що народжували в стаціонарах різної потужності за місцем проживання, суттєво відрізнялася. Зі зменшенням потужності стаціонару збільшувалася частка породілець, що мешкають у сільській місцевості (кореляція між місцем проживання та потужністю стаціонарів –  $r = 0,27$ ;  $p < 0,001$ ). Це пояснюється тим, що сільські жительки частіше народжують у малопотужних пологових стаціонарах центральних районних лікарень, розташованих найближче до місця проживання. Водночас і в потужних стаціонарах, що здебільшого розташовані у міських поселеннях, частка сільських жителів становила більш ніж 1/5 (21%).

Із загального числа породілець 70,6% були одружені, 27,8% – не одружені. Слід відзначити, що існує слабкий зв'язок між місцем проживання та сімейним станом породілець ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,001$ ), тобто серед міських жительок більше одружених. У результаті в малопотужних пологових стаціонарах, розташованих у сільській місцевості, більша частка незаміжних породілець, ніж у потужних стаціонарах, переважно розміщених у містах (58,9% та 74,6% відповідно;  $p < 0,001$ ). Трохи менше половини (45,4%) – працюючі.

**Оцінка якості медичного обслуговування породілець у жіночій консультації.** Зі всієї сукупності породілець, які були включені до дослідження, своєчасно (до 12 тиж вагітності) були поставлені на диспансерний облік 72,1%, із запізненням (після 12 тиж вагітності) – 26,1%, не наглядалися – 1,8%.

Ефективність раннього взяття вагітної на облік може бути повністю знівельована, якщо в мінімальні терміни не обстежити вагітну в повному обсязі. За даними експертизи, повною мірою адекватний комплекс обстеження і лікувальних



Загальна характеристика породілей

Характеристики		Усього	Потужність пологового стаціонару		
			Потужний (понад 1000 пологів)	Середньої потужності (400-1000 пологів)	Малої потужності (менше 400 пологів)
Вік	років (M±SD)	26,8±5	26,7±5,1	26,4±5,5	27,1±5,8
	до 20	44 (6,2%)	32 (6,4%)	8 (8,2%)	4 (3,6%)
	старше 30	154 (27,9%)	142 (28,6%)	24 (24,7%)	31 (27,7)
Місце проживання	Місто	462 (67,7%)	375 (78,6%)	30 (32,3%)	57 (50,9%)
	Село	218 (32%)	100 (21%)	63 (67,7%)	55 (49,1%)
	Немає даних	2 (0,3%)	2 (0,4%)	0	0
Перебуває у шлюбі	Заміжня	479 (70,6%)	352 (74,6%)	61 (64,3%)	66 (58,9%)
	Незаміжня	189 (27,8%)	113 (23,9%)	32 (33,7%)	44 (39,3%)
	Немає даних	11 (1,6%)	7 (1,5%)	2 (2,1%)	2 (1,8%)
Зайнятість	Працює	304 (45,4%)	234 (50,4%)	28 (39,7%)	42 (37,5%)
	Не працює	335 (50%)	201 (43,3%)	65 (58,6%)	69 (61,6%)
	Немає даних	31 (4,6%)	29 (6,3%)	1 (1,7%)	1 (0,9%)

Таблиця 2

Частота екстрагенітальної патології та патологічного перебігу вагітності у госпіталізованих у пологові стаціонари різної потужності (%)

Показники	Потужність пологових стаціонарів			
	Потужні	Середньої потужності	Малої потужності	Всього
Частота екстрагенітальної патології у вагітних	36,9±2,2	40,4±5,2	30,2±4,5	36,3±1,9
Частота патологічного перебігу вагітності	40,8±2,3	45,7±5,2	47,7±4,7	42,6±1,9

заходів отримали 66,2%, недостатній – 27,1% і надлишковий – 1,7% породілей.

У вагітних з недостатнім обсягом обстежень найчастіше не були виконані бактеріологічний посів сечі (у 14,1±2,5%), обстеження на ТОРЧ-інфекції (у 10,8±2,3%), скринінг-тест на альфа-фетопротейн, хоріонічний гонадотропін (8,2±2%), ультразвукове дослідження у різні терміни (7,5±1,9%), гравідограма (6,7±1,8%), дослідження крові на сифіліс (5,2±1,6%) та ВІЛ (3,7±1,4%) та ін. Серед надлишкових обстежень – загальний аналіз крові та дослідження крові на сифіліс.

Неадекватність, перш за все недостатність, обстеження вагітних експерти пов'язують з впливом різних чинників. Найчастіше – це недотримання затверджених клінічних протоколів обстеження та лікування вагітних (42,6±3,6 на 100 неадекватно обстежених вагітних), до числа інших важливих факторів віднесені: несвоєчасне взяття вагітних на диспансерний облік (8,4±2,0%), обмеженість або відсутність у жіночих консультаціях необхідних техніко-технологічних можливостей (7,9±2%), або спеціалістів (5,8±1,7%).

Серед вагітних, що народжували у пологових стаціонарах, більше третини (36,3±1,9%) мали екстрагенітальну патологію (табл. 2). У структурі захворювань вагітних більше половини патології (53,8%) становлять хронічний пієлонефрит (19,3±%), анемія (13,2%), патологія серцево-судинної системи (8,2%), патологія щитоподібної залози (8,2%), ожиріння (4,9%). У 42,6±1,9% вагітних був патологічний перебіг вагітності. Із причин патологічного перебігу вагітності три чверті (75,9±%) такі: загроза переривання вагітності (26,3%), анемія, в тому числі гестаційна (25,6%); пієлонефрит, у тому числі гестаційний (15%); гестаційні набряки (5,2±%), артеріальна гіпертензія (3,8%). Близька структура

екстрагенітальної патології була виявлена в дослідженні А.М. Бейбутової [1], в якому встановлено, що перші два місця належать анемії та хворобам сечостатевої системи.

Встановлено, що на характер перебігу вагітності певною мірою впливає стан здоров'я вагітної (~14%,  $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ). Істотних відмінностей за частотою екстрагенітальної патології та патологічного перебігу вагітності у пацієток пологових стаціонарів різної потужності не виявлено (див. табл. 2).

Із загального числа 28±1,7% породілей госпіталізувались у відділення патології вагітних. Частота госпіталізації певною мірою визначається характером перебігу вагітності ( $R^2*100=21,16\%$ ;  $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ). Однак, за висновками експертів, обґрунтовано була госпіталізація до цілодобового стаціонару 74,8±3,4% породілей, іншим було показано лікування амбулаторно (17,2±3%) або в денному стаціонарі (6,5±1,9%). Основними причинами необґрунтованої госпіталізації у 89,2% була необхідність заповнювати ліжка в стаціонарі, в 10,8% – недостатній рівень кваліфікації лікарів, який не дозволяє вірно оцінити ризик негативного результату вагітності при виборі того чи іншого місця лікування.

Оцінка якості медичного обслуговування породілей під час ведення пологів. Як було зазначено вище, із загального числа обстежених у 70,5% пологи відбувалися в потужних стаціонарах, з них одна половина (50,8%) народжували в пологових будинках, інша половина (49,2%) в пологових стаціонарах багатопрофільних лікарень. У пологових стаціонарах середньої потужності народжували 13,8% породілей (98,9% у пологових відділеннях центральних районних лікарень – ЦРЛ та 1,1% – у пологових будинках); у малопотужних стаціонарах пологи відбувалися у 15,7% породілей (усі в пологових відділеннях ЦРЛ).

У переважній більшості випадків породіллі надходили до пологових стаціонарів самостійно ( $72,5 \pm 1,7\%$ ), і лише трохи більше ніж в  $\frac{1}{4}$  випадків ( $27,5 \pm 1,7\%$ ) були доставлені санітарним транспортом. Слід відзначити, що частка доставлених санітарним автотранспортом прогресивно зменшується зі зменшенням потужності пологового стаціонару (рис. 1). Виявлено зв'язок високої достовірності між потужністю пологових стаціонарів та способом доставки породілей ( $\chi^2=54,65$ ;  $p<0,001$ ; коефіцієнт спряженості  $c=0,28$ ). Якщо в потужні стаціонари бригадою швидкої допомоги доставляється кожна третя породілля ( $35,8 \pm 2,2$ ), то в малопотужні – лише кожна 18-та ( $5,4 \pm 2,1$ ). Відмінності за частотою доставки між усіма типами пологових стаціонарів достовірні: між потужними та середньої і малої потужності  $p<0,001$ , між стаціонарами середньої та малої потужності –  $p<0,05$ . Таку тенденцію можна пояснити двома обставинами: по-перше, потужні пологові стаціонари мають більший радіус обслуговування, що спонукає породілей частіше вдаватися до послуг швидкої медичної допомоги, щоб дістатися до місця, де будуть прийняті пологи; але головним є те, що доступність швидкої медичної допомоги в сільській місцевості обмежена, що зумовлює необхідність породілей не сподіватися на спеціальний автотранспорт, а самостійно добиратися до лікарні. Це підтверджується результатами перевірок – 95% виїздів швидкої медичної допомоги здійснюється на території районного центра.

Із загального числа породілей, що брали участь у дослідженні, перші пологи були у 43,7%, другі – у 40,9%, треті та більше – у 15,4%. Порядковий номер пологів має зв'язок з потужністю пологових стаціонарів ( $\chi^2=25,99$ ,  $p<0,001$ ; коефіцієнт спряженості  $\phi=0,22$ ), тобто частота перших пологів вища у потужних стаціонарах, третіх та наступних – у малопотужних пологових стаціонарах (табл. 3). Виявлена закономірність зумовлена тим, що значна частка породілей, розуміючи, що перебіг перших пологів може бути ускладненим, прагне, щоб їх приймали в укомплектованих персоналом та оснащених необхідним обладнанням пологових стаціонарах. Наступні пологи викликають меншу стурбованість і породіллі менше уваги приділяють вибору стаціонару за ознаками, що збільшують безпеку результату, віддаючи перевагу лікарням закладам, розташованим ближче до місця проживання.

Своєчасно пологи відбулися у 96,3%, передчасно – у 3,4% (середній термін вагітності  $32,4 \pm 3,5$  тиж); із запізненням – у 0,3% породілей. Практично всі передчасні пологи (91,7%) та всі пологи із запізненням відбувалися у потужних пологових стаціонарах, що свідчить про адекватність та своєчасність прогнозу перебігу пологів жіночими консультаціями та направлення породілей до стаціонару, оснащеному необхідним обладнанням та укомплектованому кваліфікованим персоналом.

У середньому пологи тривали  $7,25 \pm 3,3$  год і коливалися в широкому діапазоні – від  $\frac{3}{4}$  год до 23 год. Із загального числа 97,3% пологів були одноплодовими, 2,7% – багатоплодовими.

У  $82 \pm 1,5\%$  породілей перебіг пологів був нормальним, фізіологічним, у  $18 \pm 1,5\%$  – патологічним. Зв'язку частоти характеру перебігу пологів з потужностними характеристиками пологових стаціонарів не виявлено.

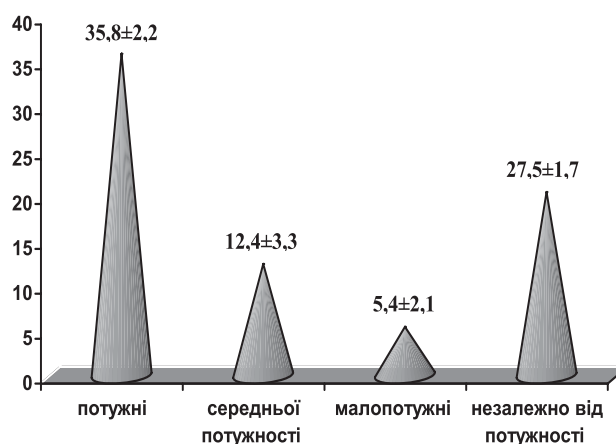


Рис. 1. Частота доставки породілей санітарним автотранспортом до пологових стаціонарів різної потужності

За оцінками експертів, патологічний перебіг пологів у  $76,5 \pm 3,1\%$  породілей був пов'язаний з неадекватними діями медичного персоналу в антенатальний період (коефіцієнт кореляції між характером перебігу пологів та неадекватністю дій медичного персоналу в антенатальний період  $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ).

Професор перинатології і педіатрії Марсден Вагнер з Данії, який протягом півтора десятиріччів завідував відділом Дитячого й Материнського Здоров'я при ВООЗ, за останні 20 років опублікував низку статей, що закликають до більш обережного та розумного використання техніки у веденні вагітності та пологів [5, 6]. У результаті численних досліджень зв'язків між зниженням перинатальної смертності та застосуванням обширних гінекологічних втручань не виявлено. Огляд наукової літератури з цього приводу, зроблений Оксфордським національним відділенням перинатальної епідеміології [4], доводить: «Деякі проведені досліджень не змогли визначити якусь залежність між рівнем перинатальної смертності та числом пологів, що пройшли з оперативним втручанням».

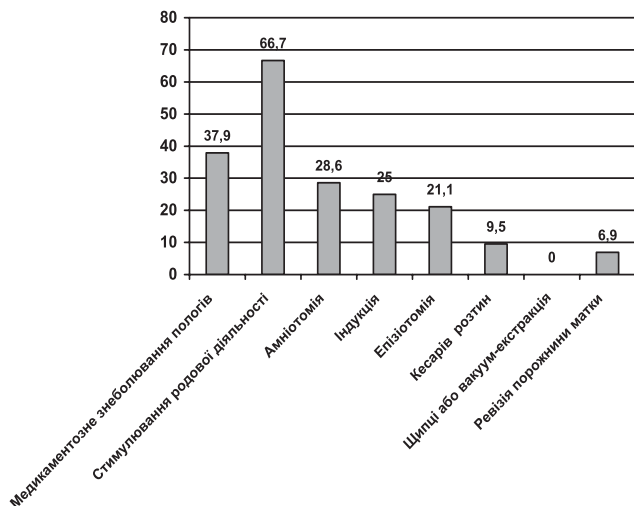
Базуючись на даних наукових досліджень, ВООЗ у кінці 90-х років ХХ ст. була запропонована система допомоги під час пологів, заснована на гуманних принципах [7], яка поєднує переваги «медикалізованого» способу допомоги під час пологів з перевагами іншого способу, який дозволяє поважати біологічну, соціальну, культурну та духовну природу людського народження. Існує декілька стратегій гуманізації допомоги породіллі. Головні з них визнані і обґрунтовані в рамках доказової медицини: 1) перехід до так званих партнерських пологів, коли під час пологів присутні і надають психологічну підтримку близькі породіллі; 2) поширення медичної практики, заснованої на аналізі фактів і спостереженнях за природним родовим процесом, при мінімізації медичних втручань.

У проведеному нами дослідженні переважна більшість пологів відбувалися як партнерські (69,2%). У 30,2% породіллі відмовлялися від присутності під час пологів будь-

Таблиця 3

Розподіл породілей за порядковим номером пологів у пологових стаціонарах різної потужності, %

Номер пологів	Потужність пологових стаціонарів			
	Потужні	Середньої потужності	Малопотужні	Незалежно від потужності
Перші	47,9±2,3	41,7±5,0	25,0±4,3	43,7±1,9
Другі	40,2±2,2	37,5±4,9	48,0±5,0	40,9±1,9
Треті та більше	11,9±1,5	20,8±4,1	27,0±4,4	15,4±1,6



**Рис. 2. Питома вага непоказаних втручань, що застосовуються під час розродження**

кого, окрім медичного персоналу, хоч умови для проведення пологів як партнерських, тобто в присутності родичів або близьких людей, були створені у всіх пологових стаціонарах.

У 28,2±1,7% випадків під час розродження застосовувалися різноманітні медичні втручання та операції. Зв'язок між частотою втручань та потужністю пологових стаціонарів не виявлений. У структурі втручань найбільша частка належить кесареву розтину (31,7%), друге місце – медикаментозному знеболюванню пологів (29,1%); третє – ревізії шийки матки (14,6%); четверте – епізіотомії (9,5%); далі в порядку убывання – амніотомія (7%), стимулювання пологової діяльності (4,5%), індукція (2%) та накладання щипців або вакуум-екстракція (1,5%). За експертними оцінками, беззаперечні показання до таких втручань були у 67,3±3,3% породілей, у 22,6% проведені втручання не були показані, виходячи з характеру перебігу пологів, в інших випадках доцільність застосування медичних втручань породіллям було важко оцінити.

Найчастіше без належних показань застосовувалися (рис. 2) стимуляція пологової діяльності (66,7%), медикаментозне знеболювання пологів (37,9%), амніотомія (28,6%), індукція (25%), епізіотомія (21,1%).

Із провідних причин застосування без достатніх показань різного роду втручань під час розродження експерти назвали: недостатнє знання сучасних перинатальних технологій та вплив застарілих стереотипів ведення пологів (у 36,7±6,9% та 34,7±6,8% випадків відповідно).

Встановлено зв'язок між потужністю пологових стаціонарів та показністю втручань ( $\chi^2=9,23$ ,  $p<0,01$ , коефіцієнт спряженості  $\phi=0,23$ ), тобто в потужних стаціонарах медичні втручання більш часто застосовуються за показаннями. Так, наприклад, питома вага кесарева розтину без відповідних показань у потужних стаціонарах становила 2,3%, у стаціонарах середньої потужності – 27,3%, у малопотужних – 11,15% від загального числа випадків проведення операцій у кожному з типів стаціонарів.

Недостатнє знання доведено ефективних перинатальних технологій як причина застосування непоказаних медичних втручань більш рідко фігурувала в потужних пологових стаціонарах порівняно зі стаціонарами середньої та малої потужності (10,7±5,8% порівняно з 60,0±15,5% та 81,8±11,6%;  $p_{I-II}<0,001$   $p_{I-III}<0,001$  відповідно).

Отже, концентрація спеціалістів у потужних стаціонарах сприяє підтриманню ними адекватного кваліфікаційно-

го рівня та застосуванню доведено ефективних медичних технологій, що забезпечує породіллю від зайвих втручань, і відповідно – від можливих ускладнень, пов'язаних з ними.

Частота ускладнень пологів становила 8,7±1,1%. У структурі ускладнень перші три місця посідали: загострення екстрагенітальних захворювань – 51,4%, розрив проміжності II ступеня – 26,0%; кровотеча менше 500 мл (21,1%). Із загального числа ускладнень 27,1±5,8% зумовлені, на думку експертів, неадекватними діями медичного персоналу.

Встановлено, що частота ускладнень, пов'язаних з неправильними діями медичного персоналу, певною мірою залежить від потужності пологового стаціонару ( $\chi^2=5,53$ ;  $p=0,06$ , коефіцієнт спряженості  $\phi=0,31$ ): зі зростанням потужності частота ускладнень зменшується.

Під час оцінки якості медичної допомоги при ускладненнях таким, що повністю відповідає наявним клінічним протоколам, комплекс діагностичних та лікувальних заходів визнано у 23,7%, у 10,2% – недостатнім, у 44,1% – надлишковим; 11,9% породілей за наявності ускладнень були переведені в інший лікарняний заклад. Адекватність втручань при ускладненнях також демонструє суттєвий зв'язок з потужністю пологових стаціонарів ( $\chi^2=13,84$ ;  $p=0,001$ , коефіцієнт спряженості  $\phi=0,48$ ).

Тривалість перебування породіллі в стаціонарі коливалася в широких межах: від 2 до 14 днів, у середньому –  $M\pm SD=6,2\pm 2$  дні.

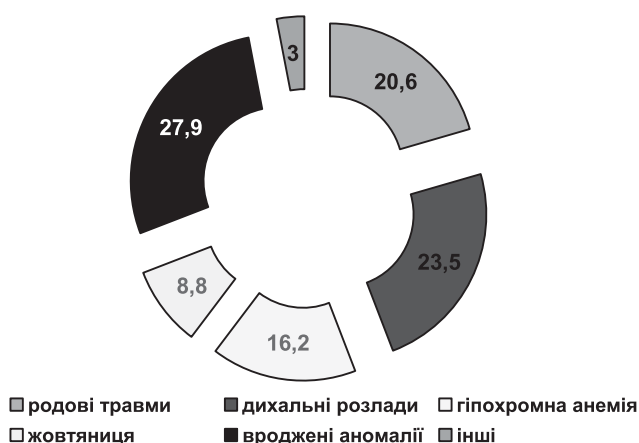
Із загального числа породілей 650 (98,3±0,5) виписані здоровими, 9 (1,4±0,5) потребували подальшого лікування, 2 жінки померли внаслідок важкого перебігу пологів.

Оцінка якості медичного обслуговування новонародженого в пологовому стаціонарі. Переважна більшість дітей (96,7±0,7%) народилися доношеними, недоношеними – 3,3±0,7%. У 96,3±0,7% дітей маса тіла при народженні перевищувала 2500 г, у 21 дитини (3±0,6%) коливалася в межах від 1500 до 2500 г, у 2 дітей (0,3±0,2%) – від 1000 до 1499 г з масою тіла менше 999 г народилося 3 дітей (0,4±0,2%). Слід зазначити, що всі діти з масою тіла менше 1000 г були народжені в потужних пологових стаціонарах, що свідчить про адекватну оцінку перебігу вагітності в антенатальний період і керування жінок з ризиком народження дитини з дуже малою масою тіла у заклади, які мають кращі можливості для ведення таких пологів.

Хлопчиків серед новонароджених було 51,1%, дівчаток – 48,9%, або на 100 дівчаток народжувалося 105 хлопчиків, що відповідає біологічним закономірностям співвідношення новонароджених за статтю.

Переважна більшість дітей – 627 (89,5±1,2%) народилися здоровими, 78 (10,3±1,1%) – з різною перинатальною патологією, 1 дитина народилася мертвою. Найчастіше у дітей з патологією при народженні спостерігалися вроджені аномалії, деформації, хромосомні порушення – у 19 дітей (27,9±5,4%): дихальні розлади – 16 (23,5±5,1%), родові травми – у 14 (20,6±4,9%), гіпохромна анемія – у 11 (16,2±4,5%), жовтяниця – у 6 (8,8±3,4%), поодинокі випадки перинатальної інфекції та судомного синдрому (рис. 3). Неоднозначний зв'язок виявлено між частотою захворювань новонароджених та потужністю пологових стаціонарів. Загальна захворюваність у потужних стаціонарах дещо менша, ніж у меншій потужності ( $\chi^2=12,81$ ;  $p=0,002$ ), однак вплив потужностних характеристик на захворюваність новонароджених незначний (коефіцієнт спряженості  $\phi=0,14$ ). Певна тенденція до зменшення захворюваності дітей, що народилися в потужних стаціонарах, можна пояснити впливом двох чинників: 1) переважанням у складі породілей потужних стаціонарів міських жителок, якість медичного обслуговування яких на антенатальному етапі дещо вища, ніж у жителок сільської місцевості





**Рис. 3. Розподіл захворювань новонароджених за нозологічними формами (%)**

(коефіцієнт кореляції між місцем помешкання та адекватністю проведеного комплексу обстеження та лікування вагітних у жіночих консультаціях  $r=0,17$ ;  $p<0,01$ ); 2) можливості надання більш кваліфікованої допомоги під час ведення пологів за рахунок концентрації кадрового та технічного потенціалу в цих закладах. Підтверджує цю тезу виявлена певна тенденція до зменшення частоти родових травм у потужних стаціонарах ( $\chi^2=2,85$ ;  $p=0,2$ ).

Водночас стани, виникненню яких за рахунок антенатальних заходів запобігти важко, більшою мірою концентруються у потужних пологових стаціонарах, де можливості надання адекватної медичної допомоги новонародженому значно більші, в тому числі й через кращу забезпеченість кадрами лікарів-неонатологів. Прикладом може служити наявність певної тенденції до збільшення в цих закладах частоти вроджених аномалій та хромосомних порушень ( $\chi^2=3,24$ ;  $p=0,2$ ).

За даними експертизи, склад та своєчасність медичних втручань, які здійснювались новонародженим безпосередньо в процесі пологів у  $98,6\pm 0,4\%$  були адекватними стану здоров'я дитини і повною мірою відповідали клінічним протоколам; неадекватними, недостатніми та неадекватними, надлишковими – по  $0,4\pm 0,2\%$ , неправильними –  $0,1\pm 0,1\%$ . Істотних відмінностей якості медичної допомоги залежно від потужності стаціонарів не виявлено.

Зважаючи на те, що випадків неадекватності медичного обслуговування новонароджених було мало, зробити обґрунтовані висновки щодо причин недоліків медичної допомоги, що проводилася в пологових залах, важко. Однак у 3 з 6 випадків експерти як причину неадекватності назвали недостатність знань щодо сучасних доведено ефективних перинатальних технологій.

Склад профілактичних втручань, виконаних новонародженим у ранній неонатальний період за даними експертизи, повною мірою відповідав клінічним протоколам у  $77,4\pm 1,6\%$  випадків, в інших  $22,6\pm 1,6\%$  був недостатнім. Найчастіше не були виконані заходи з вакцинації: БЦЖ – у 26 ( $3,7\pm 0,7\%$ ), вакцинація проти гепатиту В – у 134 ( $19,7\pm 1,5\%$ ) новонароджених. Причинами невиконання профілактичних заходів були: у 134 ( $81,7\pm 3,0\%$ ) випадків відсутність необхідних препаратів та матеріалів для вакцинації, у 18 ( $11,0\pm 2,4\%$ ) – відмова батьків від вакцинації, у 12 ( $7,3\pm 2,0\%$ ) – стан новонародженого, який не дозволяв виконати необхідні втручання.

Потребували інтенсивної терапії 17 ( $2,4\pm 0,6\%$ ) дітей із загального числа новонароджених, з яких 8 ( $47,1\pm 12,1\%$ ) до-

помога була надана своєчасно у своєму стаціонарі, до якого породілля була госпіталізована для прийняття в неї пологів; 3 ( $17,6\pm 9,2\%$ ) – несвоєчасно в цьому ж закладі через неадекватність оснащення підрозділів інтенсивної терапії апаратами штучної вентиляції легень; 4 ( $23,5\pm 10,3\%$ ) були переведені до відділення інтенсивної терапії та реанімації спеціалізованого закладу, де надається медична допомога новонародженим. До речі, всі переведені до іншого закладу були з числа тих, яких народжували в потужних стаціонарах, що можна пов'язати, з одного боку, направленням для ведення пологів у потужних стаціонарах породілей з високими ризиками і для матері, і для дитини, з іншого – адекватними діями медичного персоналу саме в стаціонарах високої потужності у зв'язку з більш високим рівнем їх кваліфікації.

Склад діагностичних та лікувальних втручань, наданих хворим новонародженим у ранній неонатальний період, визнаний експертами таким, що повністю відповідав клінічним протоколам в 44 ( $64,7\pm 5,8\%$ ) випадках, неадекватним, недостатнім – у 20 ( $29,4\pm 5,5\%$ ) (не виконані профілактичні щеплення, окремі діагностичні дослідження, наприклад, нейросонографія та ін.), неадекватним, надлишковим – у 4 ( $5,9\pm 2,9\%$ ) випадків (без належних показань новонародженому було перелито свіжозаморожену плазму, зроблено інтубацію та ін.).

Майже  $\frac{3}{4}$  новонароджених ( $71\pm 1,7\%$ ) були виписані з пологового стаціонару вчасно (на 3+7-й день, у середньому своєчасно виписані новонароджені перебували в стаціонарі  $M\pm SD = 3,6\pm 0,7$  дня);  $1,5\pm 0,5\%$  – передчасно – на 2-й день після народження;  $27,5\pm 1,7\%$  пізніше, ніж це було зумовлено станом здоров'я дитини (на 4+14-й день, у середньому несвоєчасно виписані новонароджені перебували в стаціонарі  $6,4\pm 2$  дня). Встановлено, що зі зростанням потужності пологового стаціонару зменшується число новонароджених, виписаних із запізненням ( $\chi^2= 70,88$ ;  $p<0,001$ , коефіцієнт спряженості  $\phi=0,32$ ). Виявлений феномен можна пояснити вищою укомплектованістю в потужних стаціонарах спеціалістами – лікарями-неонатологами, їх вищим кваліфікаційним рівнем, що дозволяє приймати коректні рішення щодо тривалості перебування породіллі та дитини в пологовому стаціонарі, в той час як у малопотужних стаціонарах через дефіцит відповідних спеціалістів спрацьовує синдром «перестраховки».

## ВИСНОВКИ

1. У процесі аналізу якості медичного обслуговування породілей в антенатальний період виявлено низку недоліків:  $26,1\%$  вагітних були поставлені на диспансерний облік із запізненням;  $1,8\%$  – зовсім не наглядалися; комплекс обстеження і лікувальних заходів не відповідав вимогам затверджених клінічних протоколів у  $28,8\%$  вагітних; з числа пролікованих у відділенні патології вагітних  $23,7\%$  були госпіталізовані необґрунтовано.

2. Встановлено, що із загального числа вагітних  $36,3\%$  мали екстрагенітальну патологію. Патологічний перебіг вагітності був у  $42,6\%$  вагітних. Доведено вплив на характер перебігу вагітності стану здоров'я вагітної ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ )

3. У  $82\%$  породілей перебіг пологів був нормальним, фізіологічним, у  $18\%$  – патологічним. Останнє, за даними експертизи, у  $76,5\%$  пов'язано з неадекватними діями медичного персоналу в антенатальний період ( $r=0,60$ ;  $p=0<0,001$ ).

4. Умови для ведення партнерських пологів створені в усіх пологових стаціонарах, однак пологи відбулися як партнерські лише в  $69,2\%$  випадків, в інших породіллі відмовлялися від присутності під час пологів будь-кого, крім медичного персоналу.

5. Виявлено, що медичні втручання та операції при народженні застосовувались у 28,2% випадків, з яких кожне п'яте (22,6%) було здійснено без належних показань, в основному через недостатнє знання сучасних перинатальних технологій та вплив застарілих стереотипів ведення пологів (у 36,7±6,9% та 34,7±6,8% непоказаних втручань відповідно).

6. Частота ускладнень пологів становила 8,7±1,1%, з яких 27,1±5,8% зумовлені неадекватними діями медичного персоналу; комплекс діагностичних та лікувальних заходів за наявності ускладнень був недостатнім у 10,2%, надлишковим – у 44,1%, в 11,9% породіллі за наявності ускладнень були переведені в інший лікарняний заклад.

7. Народилися доношеними 96,7±0,7%, з масою тіла при народженні вище 2500 г – 96,3±0,7% дітей, менше 2500 г – 3,3±0,7%. Усі діти з масою тіла менше 1000 г були народжені в потужних пологових стаціонарах, найбільше пристосованих для надання медичної допомоги таким дітям.

8. Склад профілактичних втручань, виконаних новонародженим у ранній неонатальний період, та лікувально-діагностичних втручань, наданих хворим новонародженим, визнано недостатнім у 22,6±1,6% та 29,4±5,5% випадків відповідно. У 5,9±2,9% хворих новонароджених були проведені надлишкові лікувально-діагностичні заходи. Виявлено, що більше чверті новонароджених (27,5±1,7%) були виписані з пологового стаціонару пізніше, ніж це було зумовлено станом здоров'я дитини (на 4+14-й день, у середньому несвоєчасно виписані новонароджені перебували в стаціонарі 6,4±2 дні).

9. Доведено, що зі зростанням потужності пологових стаціонарів зменшується частота непоказаних втручань породіллям ( $\phi=0,23$ ;  $p<0,01$ ); частота ускладнень, пов'язаних з неправильними діями медичного персоналу ( $\phi=0,31$   $p=0,06$ ); зростає адекватність втручань при ускладненнях ( $\phi=0,48$ ,  $p<0,001$ ); зменшується захворюваність новонароджених ( $\phi=0,14$ ,  $p=0,002$ ), зокрема наявна тенденція до зменшення частоти родових травм ( $\chi^2=2,85$ ;  $p=0,2$ ). зменшується число новонароджених, виписаних із запізненням ( $\phi=0,32$ ,  $p<0,001$ ). Водночас виявлена тенденція до концентрації в потужних стаціонарах незапобіжної патології (вроджених аномалій та хромосомних порушень) ( $\chi^2=3,24$ ;  $p=0,2$ ). Виявлені закономірності пов'язані з більш високою укомплектованістю потужних стаціонарів спеціалістами (акушерами-гінекологами і неонатологами) та кращим матеріально-технічним оснащенням за рахунок концентрації ресурсів.

10. Проведення комплексних перетворень акушерської служби з концентрацією ресурсів переважно в більш потужних пологових стаціонарах у сполученні із запровадженням сучасних перинатальних технологій призводить до істотного поліпшення якості медичного обслуговування як породілей, так і новонароджених, що є важливим аргументом для подальшого продовження регіоналізації акушерської стаціонарної допомоги з остаточною відмовою від функціонування малопотужних пологових стаціонарів.

## Качество медицинской помощи роженицам и новорожденным в акушерских стационарах после проведения организационного эксперимента

**В.Г. Гинзбург**

Анализ, проведенный после осуществления комплексных организационных преобразований, направленных на концентрацию родов преимущественно в мощных акушерских стационарах в сочетании с внедрением современных перинатальных технологий и уменьшением медикализации родов, показал, что качество медицинской помощи роженицам и новорожденным в мощных стационарах, где сконцентрирована основная доля принятых родов, по большинству показателей выше, чем в стационарах меньшей мощности.

**Ключевые слова:** качество медицинской помощи, акушерские стационары различной мощности, родильницы, новорожденные

## Quality of medical assistance to parturient women and new-borns in obstetrical hospitals upon accomplishment of organizational experiment

**V.G. Ginzburg**

Analysis, conducted upon implementation of complex organizational reforms aimed to the concentration of childbirth mainly in high-capacity obstetrical hospitals together with introduction of modern perinatal technologies and decrease of medicalization of childbirth, has shown that for most of the indicators quality of medical assistance to parturient women and new-borns in high-capacity obstetrical hospitals, where major share of childbirth delivery was done, is higher than in hospitals of lower capacity.

**Key words:** quality of medical assistance, obstetrical hospitals of various capacity, puerperal, new-borns.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бейбутова А.М. Организация и качество медико-социальной помощи беременным в городских женских консультациях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение. – М., 2011. – 23 с.
2. Руководство по разработке стратегий обеспечения качества и безопасности с позиции систем здравоохранения // Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, 2008. – 86 с.
3. Шапапова О.В., Бахлаенко Н.Г., Байбиков Д.Р. О деятельности учреждения родовспоможения в современных условиях // Здравоохранение. – 2010. – № 10. – С. 25–36.
4. Lomas J., Enkin M. Variations in operative delivery rates, in Effective Care in Pregnancy and Childbirth. Eds
- 1 Chalmers, M Enkin, M Keirse, Oxford University Press, 1989.
5. Wagner M. Fish can't see water: The need to humanize birth/ Wagner M.: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.acegraphics.com.au/articles/wagner03.html>. – Назва з екрана.
6. Wagner M. Technology in Birth: First Do No Harm Labour /Wagner M: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.midwiferytoday.com/articles/technologyinbirth.asp>. – Назва з екрана.
7. World Health Organization. World Health Organization. Revised 1990 estimates of maternal mortality a new approach by WHO and UNICEF. Geneva, WHO, 1996. – 16p. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO\\_FRH\\_MSM\\_96.11.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO_FRH_MSM_96.11.pdf). – Назва з екрана

# Интерфероны в лечении предраковой патологии шейки матки у больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

**В.Ф. Нагорная, Т.Е. Старуценко**

Одесский национальный медицинский университет

Обследованы 150 пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза с длительным латентным течением. У 100% идентифицирован вирус герпеса, в 86,7% ассоциированный с вирусом папилломы человека, в 100% обнаружены фоновые или предраковые заболевания эндометрия и шейки матки. В комплексное лечение включены  $\alpha$ -интерфероны-2 $\beta$  общим курсом 20–60 млн ед. Длительность лечения – от 2 до 6 мес. Авторы настаивают на точке зрения длительной интерферонотерапии с промежутками между инъекциями 1–2 дня.

**Ключевые слова:** хроническое воспаление, предрак,  $\alpha$ -интерфероны-2 $\beta$ .

В последние годы увеличивается число пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОМТ), осложненными фоновой и предраковой патологией. Они имеют полиморфную клиническую картину и оказывают негативное влияние на репродуктивное здоровье, несут онкологическую опасность для женщины. Существующие схемы лечения не учитывают характерный для сегодняшнего дня этиологический фактор: микст-инфекция с обязательным присутствием вирусов. Поэтому особое внимание заслуживают препараты интерферона (ИФН) [1], которые оказывают иммуномодулирующее, противовирусное и антипролиферативное действие. В основе механизма ИФН лежит их способность связываться с рецепторами клеток [1,2,7] с последующей индукцией внутриклеточных процессов, которые прекращают репликацию вирусов, активируют фагоцитарную активность макрофагов, специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням и ингибируют пролиферацию.

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения больных с ХВЗОМТ, осложненными предраковыми заболеваниями, путем включения в комплексную терапию рекомбинантного  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$ .

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические и параклинические исследования 150 (100%) пациенток с ХВЗОМТ, осложненными фоновой и предраковой патологией органов репродуктивной системы.

В работе использованы клинические и лабораторные методы: общий и биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ (ИФА) антител IgG и IgM к вирусу герпеса 1–6 типов, полимеразная цепная реакция (ПЦР) ВПЧ онкогенных типов, ИФА гормонов гипофизарно-яичниковой системы; бактериологическое исследование соскобов слизистой оболочки тела и шейки матки, уретры; цитологическое исследование аспирата уретры, экзо- эндоцервикса, аспирата пайпель-биопсии эндометрия матки. Подтверждением воспалительного процесса считалось наличие воспалительных инфильтратов, состоящих из плазматических и лимфоидных элементов с преобладанием нейтрофилов, плазматических клеток, эозинофилов, фиброцитов. Признаки поражения клеток герпесом: увеличение

ядер плоского эпителия с гипохромией и с дезагрегацией хроматина, наличие многоядерных клеток больших размеров с характерным «нагромождением» ядер. Клетки приобретают уродливые формы, их ошибочно можно расценить как раковые. Для поражения клеток вирусом папилломы человека характерно наличие койлоцитов. Это клетки плоского эпителия поверхностного или промежуточного слоев, имеющие выраженную зону просветления вокруг ядра. Пациенткам, у которых цитологическое исследование аспирата матки указывало на наличие гиперплазии эндометрия и данные гинекологического опроса свидетельствовали об изменении характера менструальной функции, проводилось фракционное диагностическое выскабливание слизистой оболочки тела и шейки матки во II фазу менструального цикла под контролем гистероскопии. Всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза; МРТ головного мозга, краниография (по показаниям); расширенная кольпоскопия, лапароскопия (по показаниям).

ИФН вводился в дозе 1 млн ед. внутримышечно и/или местно субэпителиально в шейку матки через день. Курсовая доза  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  была индивидуальна для каждой пациентки (в среднем составляла 20–60 млн ед.) и проводилась до момента полного излечения. Данная схема введения ИФН обусловлена фармакологическими свойствами препарата. Взаимодействие ИФН с клеткой осуществляется опосредованно через специфический рецептор на мембране клетки. Количество рецепторов – величина динамичная, под действием высоких доз ИФН их число на клетках уменьшается в несколько раз [2, 4]. Экспрессия рецепторов восстанавливается на второй день, поэтому целесообразным является введение ИФН 2–3 раза в неделю [3].

Всем пациенткам проводили обследование до начала терапии и через 2 нед, 1, 2, 3, 6 мес и 1 год после лечения. В данной статье приведены эти результаты. На время введения ИФН исключали препараты, которые угнетают кроветворение, иммунодепрессанты, транквилизаторы, нейролептики [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин с ХВЗОМТ, фоновой и предраковой патологией составил 26,3 $\pm$ 3,4 года.

Диагноз ХВЗОМТ ставился на основании 2–3 симптомов перечисленных ниже:

- жалобы больной: тазовая боль с периодическими обострениями, нарушения менструального цикла, в анамнезе перенесенное ранее острое воспаление придатков матки;
- данные гинекологического осмотра: неоднородность структуры матки, ограничение ее подвижности: болезненность, тяжесть, уплотнение придатков;
- данные бактериологического исследования: обсеменение половых путей III–IV степени патогенной и/или условно-патогенной флорой;
- данные цито- и гистоморфологического исследования аспирата и соскоба эндометрия и шейки матки.



Цитологический контроль лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  больных CIN I

Цитологическая картина	Срок от начала лечения											
	2 нед		1 мес		2 мес		3 мес		6 мес		1 год	
	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%
Здоровых	34	80,95	42	100	42	100	42	100	42	100	42	100
CIN I	8	19,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Койлоциты	29	69,05	14	33,33	3	7,14	9	21,43	9	21,43	9	21,43
Вирус герпеса	32	76,19	14	33,33	26	61,9	21	50	21	50	27	64,28
Элементы хронического воспаления	31	73,81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Жалобы на нарушение менструальной функции и тазовую боль были у 95 (63,3%) пациенток. С целью профилактического осмотра обратились 55 (36,7%) женщин, у которых жалобы отсутствовали. 49 (32,7%) пациенток отмечали наличие периодических высыпаний герпетического характера на коже наружных половых органов, в области крестца, бедер, лица, сопровождающихся болевыми ощущениями. У 71 (47,3%) женщины болевые ощущения высыпаниями не сопровождалась. Единичные и множественные папилломы в области ануса, промежности, вульвы выявлены у 31 (20,6%). На вегетативные нарушения жаловались 57 (38%) пациенток. У всех 150 обследованных на фоне ХВЗОМТ имелись фоновые и предраковые заболевания тела и шейки матки. Проведение расширенной кольпоскопии позволило обнаружить: эктопию цилиндрического эпителия у 48 (32%); лейкоплакию – у 33 (22%), незавершенную метаплазию – у 8 (5,3%), у 118 (78,7%) – цервицит, у 13 (8,7%) – йоднегативный эпителий, истинную эрозию шейки матки – у 23 (15,3%).

По данным бактериологического исследования материала из полости и шейки матки, уретры выявлено: *E.coli* – у 81 (54%), *Str.epiderm.* – у 36 (24%), *Klebsiell.* – у 11 (7,3%), *S.aureus* – у 27 (18%), *Mycopl. hominis* – у 61 (40,7%), *Ureopl. ureolit.* – у 78 (52%), *N.gonor.* – у 2 (1,3%), *Gardn. vagin.* – у 71 (47,3%), *Candida albicans et nonalbicans* – у 150 (100%), *Trich.vagin.* – у 14 (9,3%). ПЦР ВПЧ позволила определить онкогенные гено-типы вируса у 34 (26,7%) пациенток. При цитологическом исследовании шейки матки цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) выявлена у 71 (47,3%) женщины, из них CIN I – у 42 (28%); CIN II – у 17 (11,3%); CIN III – у 12 (8%). У всех больных с CIN методом ПЦР ВПЧ обнаружены онкогенные типы вируса: с CIN I – у 11 (7,3%), с CIN II – у 12 (8%), с CIN III – у 11 (7,3%). Цитологическое исследование эндометрия и шейки матки подтвердило наличие воспалительного процесса у всех 150 (100%) больных с цитологическими изменениями, характерными для вируса герпеса, и у 86,7% женщин с изменениями, характерными для вируса папилломы человека. При проведении цитологического исследования эндометрия матки во вторую фазу менструального цикла у 133 (88,7%) женщин выявлена гиперплазия эндометрия. По данным гистологического заключения, полученного после диагностического выскабливания под контролем гистероскопии шейки и эндометрия матки, обнаружено: полип эндометрия и цервикального канала – у 73 (48,7%), ЖГЭ комплексная и простая без атипии – у 127 (84,7%), ЖГЭ атипичная – у 6 (4%), изменения, характерные для хронического воспаления – 97 (64,6%).

Методом ИФА гипофизарно-яичниковой системы выявлено: гиперэстрогению – у 36 (24%) женщин, гипоэстрогению – у 87 (58%), нормоэстрогению – у 27 (18%), гиперпрогестеронемию – у 9 (6%), гиперпролактинемию – у 11 (7,3%), гипергестостеронемию – у 8 (5,3%), гиперкортицизм – у 5 (3,3%).

У всех 150 (100%) пациенток выявлены иммуноглобулины класса G к вирусу герпеса 1–6 типов в титре, превышающем допустимую норму в 1,5 раза и более ( $R < 9$  NTU). Иммуноглобулины M к данным видам вируса герпеса не обнаружены.

Лечение: помимо базисной терапии – препаратов, улучшающих реологию крови, ферментов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков (по строгим показаниям), гормональной терапии (по показаниям) в комплексное лечение ХВЗОМТ, осложненных предракковыми заболеваниями, был включен  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  [3]. Ведение пациенток с CIN III осуществлялось одновременно с онкогинекологами.

Критериями определения длительности лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  явились: отсутствие цитологических изменений, характерных для воспалительного процесса в аспирате эндометрия; уменьшение числа клеток, пораженных вирусом герпеса, ВПЧ (до единичных в поле зрения); отсутствие CIN, отсутствие тазовой боли.

Результаты, полученные в ходе терапии  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  у женщин с CIN I, приведены в табл. 1.

Через 2 нед лечения (после шести инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 6 млн) у 80,95% и 19,05% пациенток через 1 мес терапии (12 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 12 млн) наступило выздоровление: CIN I не выявили. Из табл. 1 видно: количество койлоцитов в цитологии в течение первого месяца проводимого лечения стало меньше. При проведении последующего контроля на протяжении года в цитологии сохранялись единичные в поле зрения клетки с признаками ВПЧ. Признаки хронического воспаления в цитологии отсутствовали после шестой инъекции ИФН.

У пациенток с CIN II (табл. 2) после 2 нед лечения (6 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 6 млн) CIN II не выявлена у 23,53%, трансформация CIN II в CIN I произошла у 41,17% женщин.

Через 1 мес лечения (12 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 12 млн) у 52,94% больных CIN не выявлена, CIN I определялась у 29,41%, CIN II – у 17,6%. Пациенткам с сохраняющейся CIN продолжена терапия  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$ . Контроль, проведенный через 2 мес от момента лечения (20–24 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$ , 20–24 млн), показал в цитологии отсутствие CIN у 100% пациенток. В ходе цитологического контроля оказалось, что у части больных (см. табл. 2) изменения, характерные для ВПЧ, сохранялись в цитологии на протяжении всего курса ИФН, а также через 6 мес и 1 год после лечения. После 2 нед ИФН-терапии при цитологическом исследовании обнаружены клетки, пораженные ВПЧ, у 69,05% больных, после 1 мес лечения – у 35,3%. После 2 мес терапии ИФН и последующего контроля в течение года измененные ВПЧ клетки обнаружены у 29,41% пациенток. Элементы хронического воспаления через 2 нед лечения выявлены у 64,70% пациенток, через 1 мес – у 29,41% и через 2 мес – у 5,88% женщин.

Таблица 2

Цитологический контроль лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  у больных с CIN II

Цитологическая картина		Срок от начала лечения											
		2 нед		1 мес		2 мес		3 мес		6 мес		1 год	
		Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%
Здоровых		4	23,53	9	52,94	17	100	17	100	17	100	17	100
CIN	I	7	41,17	5	29,41	0	0	0	0	0	0	0	0
	II	6	35,3	3	17,65	0	0	0	0	0	0	0	0
Койлоциты		11	64,7	6	35,29	5	29,41	5	29,41	6	35,30	5	29,41
Вирус герпеса		11	64,7	7	41,17	7	41,17	12	70,58	14	82,35	14	82,35
Элементы хронического воспаления		11	64,7	5	29,41	1	5,88	0	0	0	0	0	0

Таблица 3

Цитологический контроль лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  у больных с CIN III

Цитологическая картина		Срок от начала лечения											
		2 нед		1 мес		2 мес		3 мес		6 мес		1 год	
		Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%
Здоровых		0	0	0	0	10	83,33	12	100	10	83,33	11	91,67
CIN	I	2	16,67	3	25	2	16,67	0	0	1	8,33	0	0
	II	8	66,64	7	58,33	0	0	0	0	0	0	0	0
	III	2	16,67	2	16,67	0	0	0	0	1	8,33	0	0
Койлоциты		12	100	6	50	2	16,67	6	50	4	33,33	4	33,33
Вирус герпеса		9	75	6	50	6	50	7	58,33	8	66,67	7	58,33
Элементы хронического воспаления		7	58,33	7	58,33	7	58,33	2	16,67	0	0	0	0

В табл. 3 приведены данные цитологического наблюдения у пациенток с CIN III на фоне поражения многослойного плоского эпителия ВПЧ, HSV с признаками хронического воспаления.

Первое контрольное цитологическое исследование провели через 2 нед от момента введения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  (6 инъекций, 6млн). В цитологии обнаружен переход CIN III шейки матки к CIN II и CIN I. Уменьшилась активность воспалительного процесса. Учитывая полученную положительную динамику, лечение ИФН продолжили. Двум пациенткам, у которых в течение первого месяца ИФН-терапии (12 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$ , 12 млн) сохранялась CIN III, проведена биопсия шейки матки. Гистологическое исследование: у одной пациентки (8,33%) из 12 эпидермизирующая папиллярная псевдоэрозия, умеренная CIN. У второй больной (8,33%): эпидермизирующая псевдоэрозия с CIN тяжелой степени. Этой больной провели электроконизацию. По данным гистологии: умеренная CIN.

Лечение ИФН продолжено 12 (100%) больным.

Контрольное цитологическое исследование, проведенное через 2 мес (20–24 инъекции  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 20–24 млн) показало выраженную положительную динамику: в группу здоровых перешло 83,33% женщин, CIN I длительно сохранялась у 16,67% больных. Цитологические изменения, характерные для ВПЧ, выявлены у 16,67% женщин, элементы хронического воспаления – у 58,33%. Это позволило продолжить ИФН-терапию 16,67% пациенткам, что составило 3 мес лечения (40 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 40 млн).

Через 3 мес после проведенного лечения у 100% пациенток при цитологическом исследовании CIN III не обнаружена. Ци-

тологический контроль через 6 мес от момента лечения CIN III выявил рецидив у 2 больных. Проведена биопсия шейки матки. Гистологическое исследование: у одной больной (8,33%) – CIN I. Изначально данная пациентка перешла в группу здоровых женщин только через 3 мес от момента лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  (40 инъекций, 40 млн). Ей была повторно проведена ИФН-терапия. Первый цитологический контроль после повторного курса ИФН провели через 1 мес введения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  (12 инъекций, 12 млн), CIN не выявили. С целью профилактики рецидива CIN введено дополнительно 8 млн ед. ИФН (8 инъекций). Общий курс у этой больной составил 60 инъекций (60 млн). У другой больной при гистологическом исследовании: CIN II, местами CIN III. Пациентка через 3 мес от начала лечения ИФН также перешла в группу здоровых. Проведена электроконизация, по данным гистологии: *in situ*. Больная прооперирована.

Исходя из цитологических данных табл. 1–3, видно, что на протяжении всего курса ИФН-терапии и в течение первого года от начала лечения ИФН в клетках сохраняются изменения, характерные для вируса герпеса и ВПЧ, что необходимо учитывать практикующему врачу при проведении ИФН-терапии и наблюдении пациенток в дальнейшем. Вирус герпеса персистирует в нервных ганглиях, но при воздействии негативных факторов (стресс, переохлаждение, прием антибиотиков, КОК, беременность и т.д.) происходит его реактивация и поражение слизистых оболочек. Вирус герпеса на фоне лечения ИФН не элиминируется. ВПЧ может персистировать в клетках плоского эпителия пожизненно, элиминация его под воздействием ИФН происходит не у всех пациентов. Активность ВПЧ может возрастать в результате иммунологической супрессии.

Динамика проявления тазовой боли у пациенток с ХВЗОМТ на фоне лечения ИФН (95 больных)

Тазовая боль	Срок от начала лечения											
	2 нед		1 мес		2 мес		3 мес		6 мес		1 год	
	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%
Боль отсутствует	17	17,89	90	94,73	90	94,73	90	94,73	90	94,73	90	94,73
Снижение интенсивности боли	30	31,57	2	2,1	2	2,1	0	0	0	0	0	0
Обострение боли	11	11,57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сохранение боли без изменений	37	38,94	3	3,15	3	3,15	0	0	0	0	0	0

Цитологическое исследование, проведенное через год от начала ИФН-терапии у 70 (98,6%) пациенток, показало положительные результаты: CIN не выявлена.

Одновременно с цитологическим исследованием проводили контрольное исследование ПЦР-ВПЧ онкогенного типа у женщин с CIN I–III на фоне лечения ИФН. Первое контрольное исследование от начала лечения ИФН проведено через 3 мес. ПЦР-ВПЧ онкогенного типа оказалась позитивной у 14 (41,18%) женщин из 34 первично выявленных, при этом сохранялась позитивной через год от начала курса ИФН у 14 больных.

Анализируя данные цитологического исследования и ПЦР-ВПЧ у пациенток с CIN I–III на фоне лечения ИФН, удалось обнаружить: при субэпителиальном введении  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  можно добиться полного излечения CIN у одних больных с элиминацией ВПЧ, что подтверждается негативной ПЦР-ВПЧ. У других – при отсутствии CIN койлоциты могут сохраняться в течение всего периода цитологического контроля с положительной ПЦР-ВПЧ. Возможно, данная ситуация обусловлена индивидуальными особенностями местного и общего иммунитета больных после введения ИФН, а возможно – и самого вируса.

На фоне введения ИФН оценивали динамику проявления тазовой боли у пациенток с ХВЗОМТ (табл. 4).

Пациенткам с отсутствующей положительной динамикой 5(5,25%) проведена лапароскопия. По данным послеоперационного гистологического исследования у 5 (5,25%) женщин установлен эндометриоз. Назначено соответствующее лечение.

Побочные эффекты интерферонотерапии: слабость, сердцебиение, повышение температуры тела до 39 °С, озноб, боль и ломота в суставах, лейкопения, тромбоцитопения, обострение тазовой боли на фоне лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  носили кратковременный характер и не требовали отмены.

### Выводы

Современное течение ХВЗОМТ характеризуется изменением этиологического фактора: в 100% случаев выявляется вирус герпеса, что сопровождается в 100% случаев кандидозной инфекцией и в 86,7% случаев вирусом папилломы человека, а также различными ассоциациями условно-патогенной флоры.

У 100% пациенток с ХВЗОМТ констатированы фоновые и предраковые заболевания органов репродуктивной системы, поэтому пациентки с ХВЗОМТ составляют группу высокого риска развития онкологической патологии репродуктивной системы, особенно шейки матки и эндометрия.

Лечение ХВЗОМТ предусматривает обязательное применение ИФН с локальным и системным действием длительными курсами (20–60 инъекций).

Применение субэпителиально  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  в лечении CIN может продолжаться до полной ремиссии или излечения CIN под контролем цитологического исследования.

Излечение возможно при использовании  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  CIN у 98,6% пациенток с CIN I; ремиссия воспалительного процесса – у 100% женщин с купированием тазовой боли у 90 (94,73%) больных.

### Интерфероны в лікуванні передракової патології шийки матки у хворих із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза В.Ф. Нагорна, Т.Є. Старущенко

Обстежено 150 пацієнток із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза з тривалим латентним перебігом. У 100% ідентифікований вірус герпесу, у 86,7% асоційований з вірусом папіломи людини, в 100% виявлені фонові або передракові захворювання ендометрія і шийки матки. У комплексне лікування включені  $\alpha$ -інтерферони-2 $\beta$  загальним курсом 20–60 млн од., тривалість лікування становила від 2 до 6 міс. Автори наполягають на точці зору тривалої інтерферонотерапії з проміжками між ін'єкціями 1–2 дні.

**Ключові слова:** хронічне запалення, передрак,  $\alpha$ -інтерферони-2 $\beta$ .

### Interferons are in therapy of chronic inflammatory diseases of genesial system, complicated by pre-cancer diseases

V.F. Nagornaya, T.Ye. Starushchenko

Interferons are in therapy of chronic inflammatory diseases of genesial system, complicated by pre-cancer diseases. 150 patients with small pelvis' long recurrent chronic inflammatory diseases have been examined. Herpes virus is identified in 100% of cases, and associated with human papillome virus type 130 in 86,7% of cases. In 100% the base-line or pre-cancer endometrial diseases and diseases of colli uteri were revealed. Alfa-interferons-2 $\beta$  in total course 20-60 millions of units during 2-6 months are included into complex treatment. Authors insist on prolonged interferone-therapy with intervals between injections 1-2 days in small pelvis-long recurrent chronic inflammatory diseases.

**Key words:** chronic inflammatory diseases, pre-cancer, alfa-interferons-2 $\beta$ .

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ермольева З.В. Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды. – М., 1965. – С. 53–195.
2. Кузнецов В.П. Образование и действие интерферона. – Рига, 1972. – С. 217–223.
3. Кузнецов В.П. Интерфероны как средство иммуномодуляции // Иммунология. – 1987. – № 4. – С. 30–34.
4. Кузнецов В.П. Сочетанное действие некоторых нуклеозидов и интерферона при ингибировании репродукции вируса простого герпеса 2 типа / В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев, А.А. Бабаянц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1996. – № 5. – С. 104–110.
5. Кетлинская С.А. Использование препаратов интерферон альфа в медицине / С.А. Кетлинская, Н.М. Калинина // Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 30–43.
6. Инструкция по применению лаферона для инъекций лиофилизированного. Регистрационный номер 95/189/2.
7. Сухих Г.Т. Проллиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г.Т. Сухих, Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2005. – №5. – С. 25–29.
8. Плутарь С.Н. Современные аспекты лечения дисгормональных гиперплазий // Врачебная практика. – 2005. – № 6. – С. 39–44.



# Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез

**В.Н. Коновалова**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

«Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии», №6, 2009

*Хаос в классификации и понимании доброкачественных заболеваний молочных желез уже не новость. В 1905 году J. Collins Warren написал: «Поскольку отсутствует договоренность о номенклатуре, я должен указать, что в 199 случаях доброкачественных заболеваний молочных желез, зарегистрированных в Главном Госпитале Массачусетса в течение 10 лет, в историях болезни значилось 70 различных патологических заключений» [29].*

Необходимо принять во внимание, что главное заболевание молочных желез – это рак, именно он является источником глобального страха пациенток и объектом большого интереса хирургов и патологов, занимающихся заболеваниями молочных желез. Поэтому все другие состояния были объединены в категорию «доброкачественные заболевания молочных желез». В этом этимологическом «мусорном ящике» собраны не только некоторые патологические состояния, но и определенное число вариаций нормы.

Многие хирурги и патологи уже предпринимали попытки пролить свет на понятие «доброкачественные заболевания молочных желез» путем введения собственной терминологии, но, к сожалению, это лишь приводило к дальнейшей путанице.

В качестве специфического примера можно привести следующее: термин дисплазия чаще всего используется хирургами, патологами и радиологами, причем для каждой специальности данное понятие имеет различное значение. Хирург может отнести к дисплазии процессы узлообразования в молочной железе, патолог опишет пограничные гистологические изменения как дисплазию, а радиолог назовет дисплазией плотную молочную железу. Все эти ситуации служат «мусорным ведром» вариантов терминологии.

К сожалению, в отечественной литературе также царит неразбериха, а в понятие «мастопатия» вкладываются все доброкачественные изменения молочных желез. Ни одна из доступных в отечественной литературе классификаций в полной мере не отражает всего многообразия морфологических изменений в тканях молочных желез. Основной рабочей классификацией в нашей стране является созданная Н.Н. Рожковой еще в 1993 году, а также классификация МКБ X пересмотра от 1998 года. К тому же понятие «фиброзно-кистозная мастопатия», по данным ВОЗ, уже более 20 лет. Таким образом, в нашей стране наиболее употребляемым термином и самым частым диагнозом все же остается мастопатия.

Если обратиться к зарубежным источникам, то такой термин встречается разве что в публикациях 10–20-летней давности или в современных публикациях из развивающихся стран. В целом же доброкачественные изменения молочных желез иностранными специалистами рассматриваются как объемные образования, требующие как минимум биопсии (фиброаденомы, узловые образования) с целью уточнения наличия в них пролиферативных изменений или атипич-

ческих клеток для определения дальнейшей тактики ведения. Все остальные диффузные изменения требуют уточнения принадлежности к норме [7, 22]. Основная жалоба, с которой молодые женщины чаще всего обращаются к врачу, является масталгия, поэтому в исследованиях говорится о лечении именно масталгии, а не мастопатии, так как правомочность использования этого термина требует уточнения.

Включение здоровых женщин в группу имеющих заболевание достигло такой частоты, что Love и соавторы написали статью «Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: это не болезнь» [14]. Кроме того, высока частота мастопатии в российской популяции – по данным различных авторов [1–3], до 30–40%, а при наличии гинекологической патологии – до 50–70%. Также ставит под сомнение это понятие тот факт, что патология имеет место практически у половины женщин. В зарубежной литературе такие цифры не фигурируют.

Важно, что некоторые доброкачественные изменения могут быть предшественниками озлокачествления. Если в описании доброкачественных изменений нередко возникает путаница в терминологии, то пациенты группы риска могут быть не выявлены, а те, у кого риска нет, могут быть зря напуганы.

Так, в отечественных работах постоянно указывается на то, что у женщин с мастопатией риск рака молочной железы встречается в 3–5 раз чаще, а на фоне пролиферативных заболеваний – в 25–30 раз [1–3].

Поэтому женщины, которым ставится диагноз фиброзно-кистозной мастопатии, находятся в постоянном страхе возникновения у них рака и нередко отказываются от различных видов терапии, особенно гормональной.

Так ли все страшно на самом деле? Нет ли гипердиагностики? Не усиливается ли понапрасну канцерофобия? Онкологическая настороженность – это, конечно, хорошо, но не «перегибаем ли мы палку»?

На самом деле женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез в структуре больных раком молочной железы составляют лишь около 5%. По данным Исследования Здоровья Медсестер (Nurses' Health Study), доля выявления атипичных изменений при проведении биопсии по поводу доброкачественных изменений молочных желез составляет 4–10% [27]. Поэтому не следует пугать женщин термином «фиброзно-кистозная болезнь». Для большинства из них это не заболевание, а физиологические изменения под влиянием циклической секреции половых гормонов яичниками. Можно обозначить такое состояние как фиброзно-кистозные изменения и успокоить женщину данными приведенной ниже классификации взаимосвязи доброкачественных заболеваний молочных желез, уточненных при биопсии, и риском рака (табл. 1) [8, 25, 27].

Вполне возможно, что выявленные при обследовании изменения являются вариантом нормы, поэтому вообще нецелесообразно говорить о факторах риска доброкачественных заболеваний молочных желез. Есть изученные и дока-

## ДИСКУССИИ

Таблица 1

**Классификация данных биопсии молочных желез по отношению к показателям риска рака молочных желез [8]**

Не повышают риск	В меньшей степени повышают риск (в 1,5-2 раза)	Умеренно повышают риск (в 4-5 раз)	Значительно повышают риск (в 8-10 раз)
Аденоз (гиперплазия железистой ткани)	Сложная фиброаденома	Атипическая протоковая гиперплазия	Протоковая карцинома in situ
Расширение протоков	Умеренная или сложная гиперплазия	Атипическая дольковая гиперплазия	Дольковая карцинома in situ
Простая фиброаденома	Папилломы		
Фиброз Легкая гиперплазия Мастит Перипротоковый мастит Простые кисты	Склерозирующий аденоз		

Таблица 2

**Факторы риска рака молочной железы [4]**

Относительный риск		
Более 4	2, 1-4	Менее 2, 1
Возраст более 65 лет	Один родственник первой степени родства с раком молочной железы	Первые роды после 30 лет
Наследуемые мутации	Атипическая гиперплазия по данным биопсии молочной железы	Менархе до 12 лет
Два и более родственников первой степени родства с ранним возникновением заболевания	Высокая доза радиационного облучения на грудную клетку	Менопауза после 55 лет
Плотные молочные железы в постменопаузе	Высокая плотность костей в постменопаузе	Бесплодие
		Отсутствие лактации Ожирение в постменопаузе Предшествующий рак эндометрия, яичников или кишечника Ежедневное злоупотребление алкоголем

занные факторы риска рака молочной железы (табл. 2), на которые и следует ориентироваться. Наиболее значимым фактором риска является возраст. При этом неизвестно, происходит ли накопление событий на протяжении жизни женщины. Какое-то единственное событие является триггером этого заболевания, но риск рака молочной железы в возрасте 80–85 лет в 15 раз выше, чем в 30–35 лет [27].

Хотелось бы отметить, что в противоположность отечественным авторам, зарубежные исследователи не относят к факторам риска рака молочных желез наличие в анамнезе абортов, а также не доказано защитное влияние лактации. Влияние психологических факторов (стресс, одиночество, депрессии) не уточнено. Кроме того, дисгормональные нарушения также остаются в числе дискуссионных вопросов, о чем будет сказано ниже [7, 25, 27].

При этом следует отметить, что у женщин старше 50 лет отмечается небольшое увеличение риска рака молочной железы при наличии доброкачественных заболеваний низкой категории риска: кисты, аденоз, протоковая эктазия, фиброз, метаплазия, фиброаденома, легкая/умеренная гиперплазия без атипии, папиллома; склерозирующий аденоз повышает риск рака молочной железы примерно на 75% [27].

Большинство доброкачественных состояний в молочной железе возникает у женщин в пременопаузе и исчезает после менопаузы или прекращения приема ЗГТ. Проведено немало работ, целью которых было установить наличие гормональных нарушений у женщин с доброкачественными заболеваниями, в основном результаты их были отрицательными, то есть не было выявлено избытка или недостатка гормонов. К сожалению, многие из этих исследований явились отражением недостаточного четкого клинического описания доброкачественных изменений в молочной железе, когда были

объединены данные пациентов с фиброаденомами, локальным или диффузным узлообразованием (фиброаденоз), большими кистами и циклической масталгией [7].

В нескольких исследованиях определялись уровни эстрогенов в плазме крови и моче у пациенток с локальным или диффузным узлообразованием (фиброзно-кистозная болезнь). У большинства из них обнаружены нормальные уровни эстрадиола, но у некоторых было отмечено повышение уровня эстрадиола в лютеиновую фазу. Ни в одном исследовании не было показано наличие низких уровней эстрогенов [7, 19]. Также было продемонстрировано как снижение синтеза прогестерона в лютеиновую фазу у женщин с фиброзно-кистозными изменениями, так и наличие нормальных или повышенных уровней прогестерона в лютеиновую фазу у пациенток, которым проводилась биопсия узловых образований [7, 19, 26]. В исследованиях, в которых изучался уровень пролактина у пациенток с таким диагнозом, также не было выявлено отклонений от нормы [7].

Действительно, жалобы со стороны молочных желез предьявляют как здоровые женщины с овуляторными циклами, так и страдающие различной гинекологической патологией, сопровождающейся относительной гиперэстрогенией или клиническими проявлениями гиперандрогении. Таким образом, четких представлений о патогенетических механизмах доброкачественных изменений молочных желез до настоящего времени не существует.

Учитывая вышесказанное, не лучше ли будет все же придерживаться терминов «масталгия» и «мастодиния», а также не торопиться все проявления объединять в понятие мастопатия, особенно при циклических проявлениях? Почему-то в старых классификациях масталгия идет отдельным пунктом, не относясь ни к одному из представленных. Ведь при

описании клинической картины мастопатии мы видим лишь определение циклической масталгии, которую отмечают около 70% женщин в течение жизни, но лишь в 10–30% случаев она является признаком заболевания молочной железы [7, 22]. В подавляющем большинстве случаев масталгия укладывается в картину предменструального синдрома.

Иногда возникает нециклическая боль, но чаще она исходит не из ткани молочной железы непосредственно, а из подлежащих отделов грудной клетки и мышечно-костного отдела, что требует подтверждения и назначения противовоспалительных препаратов, что позволяет проводить диагностику *exjuvantibus*.

Однако есть небольшая пропорция женщин (5%) с болью в молочных железах, у которых она нарушает привычный уклад жизни. В таких случаях при наличии умеренных или тяжелых симптомов, имевших место на протяжении 6 мес и более, данное состояние рассматривается как заболевание и требует назначения лечения. Даже при такой длительности более есть тенденция к их ослаблению, и у 60% женщин, у которых симптоматика присутствовала на протяжении более 6 мес, не требуется назначения лечения при повторном осмотре и обследовании.

Патофизиология циклической масталгии не изучена. У этих пациенток нет аномальных уровней яичниковых или надпочечниковых стероидов. У них не выявляются гистопатологические находки, которые имеются у пациентов с фиброзно-кистозными изменениями и болью в сравнении с больными с отсутствием боли. Исходные уровни пролактина являются нормальными у женщин с тяжелой масталгией, однако после стимуляции домперидоном у них уровень пролактина значительно повышается, что говорит о возможности синтеза избыточного количества этого гормона [7, 11, 30].

Значимость этих находок не изучена, но выявление избыточного количества пролактина может быть отражением хронического стресса, который испытывают эти пациенты. Уровень раздражительности и депрессии у пациенток с тяжелой масталгией был аналогичен такому, который испытывают больные раком молочной железы утром в день их операции.

Кроме того, сообщается о прямой взаимосвязи масталгии с депрессией и посттравматическими стрессовыми расстройствами [23].

## ЛЕЧЕНИЕ

Важно установить, какие пациенты не требуют хирургического вмешательства или назначения серьезной терапии, если у них диагностированы доброкачественные изменения молочных желез. Многие симптомы укладываются в понятия нормы и исчезнут сами по себе [14].

Наличие локального объемного образования не всегда требует проведения биопсии, если по данным тонкоигольной биопсии подтверждается доброкачественная природа образования. При этом отсутствие клеток в образце или наличие атипических клеток является показанием для проведения биопсии. УЗИ является полезным методом для дифференциальной диагностики объемного образования и кисты, но не является скрининговым тестом на рак. Сомнительные данные УЗИ в отношении объемного образования или участка локального узлообразования являются показаниями для проведения тонкоигольной биопсии и, возможно, открытой биопсии [7].

Нормальная маммограмма при наличии объемного образования является показанием для цитологического или гистологического исследования. В большинстве центров маммография не проводится пациентам с клинически нормальными молочными железами или при наличии узловых образований, если их возраст младше 35 лет, иногда понижая эту

планку до 40 лет; в некоторых же учреждениях скрининг начинается только с 50 лет [7].

При наличии выделений из соска потребуются дальнейшее обследование. У большинства пациенток выделения будут молочные из обеих желез, что свидетельствует о неполной инволюции после лактации. При отсутствии каких-либо нарушений менструального цикла вряд ли галакторея будет результатом гиперпролактинемии, в связи с чем нет необходимости проводить анализы крови. У других женщин с двусторонним желтым отделяемым наверняка будет выявлена протоковая эктазия. Единственные случаи, требующие обследования, – это наличие односторонних выделений из одного протока, содержащих гемоглобин по данным цитологического исследования. Таким пациентам необходимо получение гистологического заключения, чаще им является протоковая папиллома или протоковая эктазия, реже – внутрипротоковая или инвазивная карцинома [7].

Стандартным лечением образования, подозрительного на кисту, является аспирация, которая служит и диагностической, и лечением одновременно. Иссечение кист не нужно проводить только в случаях, если киста не исчезает или аспирируется кровь [7].

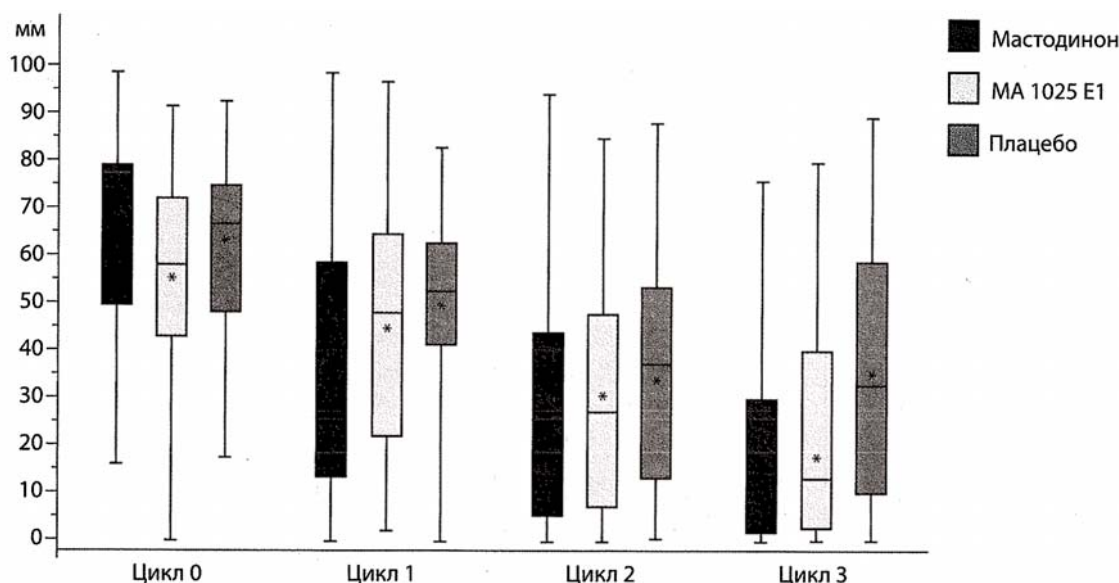
Большинству пациенток с циклической масталгией не требуется назначения лечения. Существует естественная тенденция к спонтанному исчезновению масталгии, даже у тех, кого это беспокоило на протяжении более 6 мес. Лечение требуется около 15% пациенток [22]. В качестве эффективного лечения можно даже использовать эффект плацебо, достигающий 30–40% и, разумеется, применять только те препараты, эффективность которых была продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях.

К сожалению, полноценного мета-анализа исследований, посвященных лечению масталгии, не проводилось. Нами была найдена единичная публикация подобного обзора, проведенного в 2006 году в Канаде, в котором анализировались найденные в Medline и Кохрановской библиотеке работы на английском языке с 1975 по июль 2003 г. В результате авторами обзора были сделаны следующие выводы [24]:

- образование и уверенность являются интегральной частью терапии масталгии и должны быть терапией первой линии (II – 1A);
- необходим тщательный подбор нижнего белья, обеспечивающего хорошую поддержку, что позволит уменьшить проявления циклической и нециклической масталгии (II – 3B);
- необходим пересмотр дозы, типа гормона и его режим у женщин, принимающих ЗГТ, при необходимости ЗГТ может быть отменена (ШС);
- женщинам с масталгией обязательно рекомендовать снизить потребление кофеина (1E);
- витамин Е не должен применяться для лечения масталгии (1E);
- нет существенных доказательств для рекомендации масла вечерней примулы для лечения масталгии (II – 2С);
- в качестве терапии первой линии для лечения циклической масталгии можно рассматривать препараты семян льна (I A);
- для контроля боли и локальной терапии масталгии должны применяться топические нестероидные противовоспалительные гели, например 2% диклофенак в лецитиновом органогеле (IA);
- тамоксифен в дозе 10 мг/сут или даназол в дозе 200 мг/сут должны назначаться в случае неэффективности средств первой линии (I A);
- мастэктомия или резекция молочной железы не должна рассматриваться в качестве эффективного лечения масталгии (III E).



## ДИСКУССИИ



**Рис. 1.** Динамика интенсивности боли по данным визуально-аналоговой шкалы на фоне раствора или таблеток с *Agnus castus* в сравнении с плацебо [30]

В большинстве последних исследований рассматриваются препараты СЭРМ (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) для лечения тяжелой масталгии. Помимо хорошо изученного тамоксифена перспективным считается использование торемифена [9, 21], ормелоксифена [6], а также топическое применение геля 4-гидротамоксифена [17], эффективность которых составляет 65–85%. Однако такой тактики ведения в основном придерживаются американские специалисты, которые назначают СЭРМ женщинам с тяжелой масталгией из группы высокого риска рака молочной железы. В нашей стране подобный подход применяется редко.

Другим основным препаратом для лечения масталгии является даназол – единственный одобренный FDA препарат. Во многих исследованиях была подтверждена его эффективность, однако на его фоне часто возникают побочные эффекты (головная боль, увеличение массы тела, тошнота, симптомы гиперандрогении) [19, 22].

Бромокриптин является агонистом дофамина, ингибирующим высвобождение пролактина в гипофизе. Хотя базальные уровни пролактина не повышены у пациенток с циклической масталгией, все же использование бромокриптина уменьшает боль. Однако при сравнении бромокриптина, даназола и плацебо даназол был более эффективен [7, 16].

Эффективность гестагенов в лечении масталгии дискусионна, поскольку, как указывалось ранее, часть авторов отметили дефицит прогестерона во вторую фазу у пациенток с масталгией, другие исследователи достоверных изменений гормонального профиля не обнаружили. В литературе имеются данные нескольких рандомизированных исследований по изучению эффективности различных гестагенов – мидоксипрогестерона ацетата [15], вагинального применения микронизированного прогестерона [20] или топического применения прогестеронового геля на молочные железы [28], но они не дали однозначных ответов. Таким образом, роль применения прогестагенов остается неуточненной.

Другим направлением является применение масла вечерней примулы. Это не лекарство, а пищевая добавка, содержащая гамма-линоленовую кислоту, которая лишена побочных эффектов, но может уменьшить боль в молочных железах при назначении короткими курсами (3 мес или более), особенно у женщин с легкой или умеренной масталгией. По данным Mansel и соавторов, применение масла вечерней

примулы эффективно у 58% женщин с умеренными болями жалобами [19]. Однако, по данным Biongners и соавторов, при тяжелой масталгии этот препарат не оказал положительного влияния [5]. Кроме того, в недавнем мультицентровом исследовании, проведенном в Великобритании, эффективность масла вечерней примулы с антиоксидантами и витаминами была сопоставима с группой плацебо [10]. Тем не менее, многие врачи прописывают капсулы масла вечерней примулы при дебюте боли, а также при легкой и умеренной циклической масталгии [5, 7, 19].

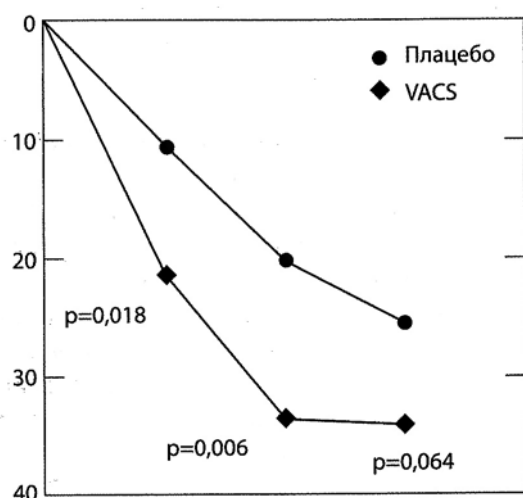
Неоднократно выдвигалась теория о том, что в основе патогенеза масталгии лежит латентная или незначительная гиперпролактинемия, вызывающая субхроническую нефизиологическую стимуляцию ткани молочной железы, что и находит свое выражение в виде болевых ощущений. Экстракт *Vitex Agnus castus* (Мастодинон) тормозит высвобождение пролактина за счет селективной стимуляции D2-дофаминовых рецепторов гипофиза. Эффективность лекарственных препаратов на основе *Vitex Agnus castus* (Мастодинон) в отношении купирования циклической масталгии также была доказана в рандомизированных клинических исследованиях [11, 30].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 120 женщин под руководством Wuttke изучалась эффективность *Agnus castus* (Мастодинон) в растворе и таблетках для купирования масталгии в сравнении с плацебо [30].

Женщины в исследовании не имели тяжелых соматических заболеваний, были исключены заболевания молочных желез, беременность и лактация, а также прием оральных контрацептивов и других гормональных препаратов. Пациентки вели дневники болевых ощущений накануне менструации, в том числе с оценкой интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (от 0 мм как отсутствие боли до 100 мм как нестерпимая боль). Параллельно оценивалось наличие симптомов предменструального синдрома (отечность, боль внизу живота, головная боль, эмоциональные расстройства).

Через 3 лечебных цикла снижение интенсивности болевых ощущений составило 36,5 мм на фоне раствора *Agnus castus* и 36,7 мм на фоне таблетированного препарата, достоверно отличаясь от динамики показателей в группе плацебо – снижение на 20,8 мм ( $p=0,0067$ ,  $p=0,0076$ ). Эффективность

## ДИСКУССИИ



**Рис. 2.** Динамика интенсивности масталгии на фоне терапии VACS и плацебо в исследовании Halaska и соавторов [11]

терапии была заметна уже после 1-го цикла: снижение болевых ощущений, по данным ВАШ, на 22,5 мм на фоне приема раствора *Agnus castus* и на 10,5 мм в группе плацебо ( $p=0,00472$ ). Кроме того, симптомы предменструального синдрома значительно реже регистрировались в основных группах в сравнении с плацебо (рис. 1).

Аналогичная работа по изучению эффективности раствора, содержащего экстракт *Vitex agnus castus* (VACS), в лечении циклической масталгии была проведена Halaska и соавторами [11]. Исходно длительность предменструального напряжения молочных желез составляла 5 дней и более; интенсивность масталгии оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы и составила 63,5 мм в основной группе и 58 мм в группе контроля.

Через 1–2 цикла среднее снижение интенсивности боли составило 21,4/33,7 мм на фоне приема VACS ( $n=48$ ) в сравнении с 10,6/20,3 мм в группе плацебо ( $n=49$ ), различия статистически достоверны ( $p=0,018$ ;  $p=0,006$ ). Через 2 лечебных цикла у 71,2% женщин основной группы интенсивность боли, по данным ВАШ, не превышала 35 мм. Через 3 лечеб-

ных цикла в среднем интенсивность боли по ВАШ снизилась на 54% (34,3 мм) в основной группе и на 40% (25,7 мм) в группе плацебо ( $p=0,064$ ). Кроме того, у женщин с исходно тяжелой масталгией значительно уменьшилось число дней, во время которых они отмечали болевые ощущения. Уже через 2 цикла терапии 50% пациенток не отмечали наличия дней с тяжелым болевым синдромом. Впоследствии данная благоприятная тенденция сохранялась (рис. 2, 3).

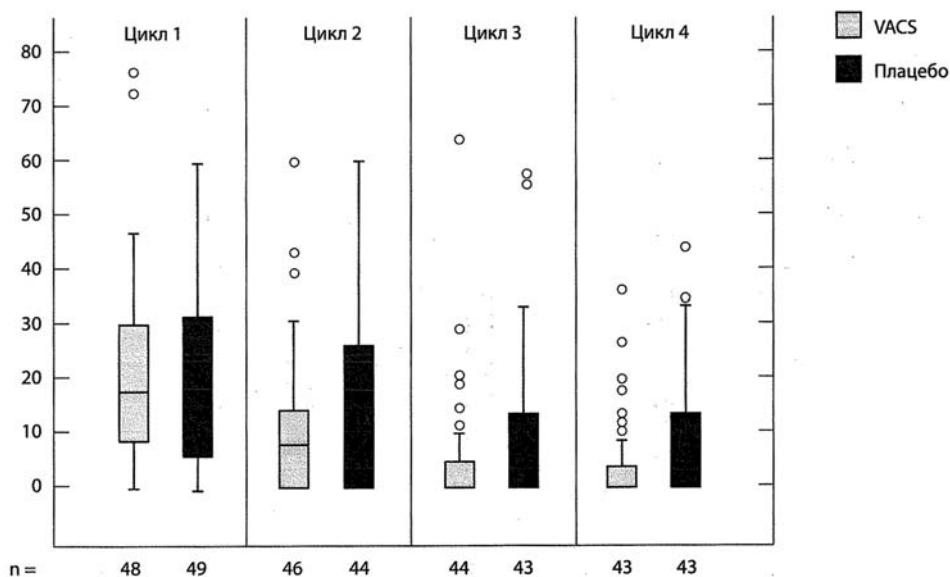
Скорее всего, успешное применение таких распространенных в нашей стране схем лечения масталгии (диуретики, витамины) объясняется тенденцией к самопроизвольной регрессии масталгии у большинства женщин и эффектом плацебо, так как эффективность ни одного из вышеперечисленных методов не была доказана в рандомизированных исследованиях. Применение диуретиков необоснованно ввиду отсутствия данных о корреляции между задержкой жидкости и возникновением масталгии.

Новым направлением является назначение изофлавоноидов для лечения циклической масталгии: отмечено уменьшение боли на 44% при приеме 40 мг изофлавоноидов в день в сравнении с 13% в группе плацебо [12]. Это исследование особо интересно в свете актуальности работ об особенностях гидроксиметаболизма эстрогенов и их влиянии на пролиферативную способность клетки; было показано, что изофлавоноиды индуцируют пути 2-гидроксилирования эстрогенов, обладающих защитными антипролиферативными и антиоксидантными свойствами [13].

Перспективным считается назначение индол-3-карбинола, также стимулирующего образование защитных 2-гидроксиэстрогенов, по предварительным данным, снижающего маммографическую плотность.

Другой главной проблемой ведения женщин с пролонгированной тяжелой масталгией является длительность назначаемой терапии.

Даже при применении эффективной терапии у некоторых женщин будет рецидив боли. Влияния пролонгирования терапии от 3 до 6 мес не будет. В попытке совершить переворот в эндокринной тактике для достижения длительного подавления боли проводились исследования с применением антагониста гонадотропин-рилизинг гормона гозерелина для подавления функции яичников на протяжении 6 мес. Препарат был признан эффективным, подавляя боль у 80% женщин, но у большинства симптомы вернулись через



**Рис. 3.** Число дней выраженных болевых ощущений в исследовании Halaska и соавторов [11]

# Мастодинон®

При мастопатии,  
мастодинии и ПМС



- Восстанавливает гормональный баланс
- Устраняет боль и напряжение в молочных железах
- Не содержит гормонов

**Состав и форма выпуска.** Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения. Капли для приема внутрь по 50 и 100 мл во флаконе. Таблетки по 60 шт. в упаковке. 100 грамм капель содержат: *Agnus castus* D1 (Витекс священный или прутняк) 20 г, *Caulophyllum thalictroides* D4 (Стеблелист василистниковидный) 10 г, *Syclamen D4* (Цикламен европейский) 10 г, *Ignatia D6* (Чилибуха Игнация) 10 г, *Iris D2* (Ирис разноцветный) 20 г, *Lilium tigrinum D3* (Лилия тигровая) 10 г. Содержание этанола: 47,0 - 53,0 % (в объемном отношении). 1 таблетка содержит: *Agnus castus* D1 (Витекс священный или прутняк) 162,0 мг, *Caulophyllum thalictroides* D4 (Стеблелист василистниковидный) 81,0 мг, *Syclamen D4* (Цикламен европейский) 81,0 мг, *Ignatia D6* (Чилибуха Игнация) 81,0 мг, *Iris D2* (Ирис разноцветный) 162,0 мг, *Lilium tigrinum D3* (Лилия тигровая) 81,0 мг. **Фармакологическое действие.** Основным активным компонентом Мастодинона является прутняк. Допамиnergические эффекты препарата вызывают снижение продукции пролактина, то есть устраняют основную причину предменструального синдрома - гиперпролактинемии. В отличие от эстрагенов и других гормонов, пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в молочных железах, усиливая образование соединительной ткани и вызывая дилатацию молочных протоков. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром, нормализуется недостаточность желтого тела. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. **Показания.** Фиброзно-кистозная мастопатия; мастодиния; предменструальный синдром (мастодиния, психическая лабильность, запоры, отеки, головная боль/мигрень); нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванные недостаточностью желтого тела. **Побочные действия.** В очень редких случаях возможны боли в желудке, тошнота, небольшое увеличение веса, зудящие экзантемы, угри и головные боли. В единичных случаях может возникать временное психомоторное возбуждение. В этих случаях необходимо отменить прием препарата и обратиться к врачу. **Режим дозирования.** Препарат принимают по 30 капель или по 1-й таблетке 2 раза в день (утром и вечером). Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости. Мастодинон® должен приниматься не менее 3 месяцев, в том числе во время менструации. Улучшение обычно наступает через 6 недель. Если после прекращения приема жалобы возобновляются, то необходимо проконсультироваться с врачом и продолжить лечение.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата.  
Р.с. UA/6239/01/01 от 16.04.2007; UA/6239/02/01 от 15.08.08.



**Bionorica**®

ООО "БИОНОРИКА" Украина, г. Киев, ул. Минина, 9  
тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01  
e-mail: office@bionorica.com.ua



6 мес после окончания терапии. Кроме того, на его фоне возникают симптомы менопаузы (приливы жара, головная боль, сухость во влагалище и боль в суставах). При измерении костной плотности было показано значительное ее уменьшение, при этом в течение года после отмены терапии ее показатели не вернулись на прежний уровень. Поэтому назначение агонистов ГрРГ не должно использоваться в случае циклической масталгии, а в случаях рефрактерности к другим видам терапии [18].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей стране назрела острая необходимость пересмотра широко применяемого термина «мастопатия» и переоценки значимости доброкачественных заболеваний молочных желез с позиций последующего канцерогенеза. По всей видимости, ведение пациенток с диффузными масталгией и доброкачественными изменениями молочных желез должно быть прерогативой гинекологов. Тесное сотрудничество гинекологов, рентгенологов и онкологов станет залогом успешной профилактики рака молочной железы, поможет своевременно выявлять пациенток группы риска, снизить уровень неоправданной канцерофобии перед назначением гормональных препаратов и оградить женщин от широкого назначения терапии без доказанной эффективности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю., Иванова ОА. и др. Изучение лекарственного препарата Маммоклам для лечения больных с фиброаденоматозом молочных желез // Вопросы онкологии. 2005; том 51, № 2: 236–241.
2. Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Абашин ВТ. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин // СПб.: Методические рекомендации. 2005; с. 43.
3. Овсянникова Т.В. Дисгормональная патология молочных желез – взгляд гинеколога // М., Доброкачественные заболевания молочных желез. 2006; с. 22–38.
4. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2003–2004 // <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003BrFPWSecured.Pdf>.
5. Bloomers J., de Lange-De Klerk E.S., Kuik DJ. et al. Evening primrose oil and fishoil for severe chronic mastalgia: a randomised double-blind controlled trial // *Am J Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 187(5), p. 1389–1394.
6. Dhar A., Sivastava A. Role of centchroman in regression of mastalgia and fibroadenoma // *World J Surg.* 2007; Vol. 31 (6), p. 1178–1184.
7. Fentiman I.S. The pathophysiology and therapy of benign breast disease. *Reproductive Medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals* // Fauser B.C.J.M. Parthenon Publishing. 2003. p. 487–494.
8. Fitzgibbons PL., Henson DE., Hurler RVP for the Cancer Committee of the College of American Pathologists. Benign breast changes and the risk for the subsequent breast cancer // *Arch Pathol Lab Med.* 1998. Vol. 122. p. 1053.
9. Gong C, Song E., Jia W. et al. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia // *Arch Surg.* 2006. Vol. 141 (1); p. 43–47.
10. Goyal A., Mansel R.E. A randomized multi-center study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxi-

idant vitamins and minerals in the management of mastalgia // *Breast Journal.* 2005. Vol. 11, p. 41–47.

11. Halaska M., Beles P., Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: result of a placebo-controlled double-blind study // *The Breast.* 1999. Vol. 8, p. 175–181.
12. Ingram D.M., Hickling C, West L. et al. A randomised double-blind controlled trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia // *Breast.* 2002. Vol. 11 (2), p. 170–174.
13. Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley JA. Estrogen metabolism and diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // *Alternative Medicine Review.* 2002. Vol. 7 (2). – p. 112–129.
14. Love S.M., Gelman R.S., Silen W. Fibrocystic disease of the breast: a non-disease // *N Engl J Med.* 1982. – Vol. 307, p. 1010–1014.
15. Maddox P.R., Harrison B.J., Horobin J.M. et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia // *Royal College of Surgeons of England.* 1990. Vol. 72; p. 71–76.
16. Mansel R.E., Dogliotti L. European multi-center trial of bromocriptine in cyclical mastalgia // *Lanset.* 1990. – Vol. 335, p. 190–193.
17. Mansel R.E., Goyal A., Nestour E.L. et al. A phase II trial of Afimoxifene (4-hydroxytamoxifene gel) for cyclical mastalgia in premenopausal women // *Breast Cancer Res Treat.* 2007. Vol. 106 (3), p. 389–397.
18. Mansel R.E., Goyal A., Preece P. et al. European randomized multicenter study of Gozerelein (Zoladex) in the management of mastalgia // *Am J Obstet Gynecol.* 2004. – Vol. 191 (6). – p. 1942–1949.
19. Mansel R.E., Webster D-J.T, Sweetland H.M. Breast pain and nodularity. In: *Benign Disorders and Diseases of the Breast.* 2009; Elsevier, p. 107–139.
20. Nappi C, Affmito P., Carlo EH et al. Double blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease // *J. Endocrinol Invest.* 1992. – Vol. 15, p. 801–806.
21. Oksa S., Luukkaala T., Maenpaa J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised placebo-controlled crossover study // *BJOG.* 2006. – Vol. 113 (6), p. 773–718.
22. Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G. et al. Mastalgia: a review of management // *J Reprod Med.* 2005. – Vol. 50 (12), p. 933–939.
23. Ramirez AJ., Jarrett S.R., Hamed H. et al. Psychosocial adjustment of women with mastalgia // *The Breast.* 1995. – Vol. 4, p. 48–51.
24. Rosolowich V., Saettler E., Stuck B. et al. Mastalgia // *J Obstet Gynaecol Can.* 2006, Vol. 28 (1), p. 49–71.
25. Santen R.J., Boyd N.F., Chlebowski R.T. et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model // *Endocr Relat Cancer.* 2007. – Vol. 14, p. 169–187.
26. Sherman B.M., Korenman S.G. Inadequate corpus luteum function: a pathophysiological interpretation of human breast cancer epidemiology // *Cancer.* 1974. Vol. 33, p. 1306–1312.
27. Vogel V.G. Epidemiology, genetics and risk evaluation of postmenopausal women at risk of breast cancer // *Menopause.* – 2008. – Vol. 15 (4), p. 782–789.
28. Von Fournier D., Junkermann FL., Warendorf U. et al. In: Kubli F. et al. (eds.) *Breast Diseases* // Berlin: Springer-Verlag. 1989. – p. 499–506.
29. Warren J.C. The surgeon and the pathologist. A pica for reciprocity as illustrated by the considerations of the classification and treatment of benign tumors of the breast // *JAMA.* 1905. – Vol. 45, p. 149–165.
30. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing Agnus castus // *Geburtsh. U. Frauenheilk.* 1997. Vol. 57, p. 569–574.

# Местная профилактика заболеваний, передающихся половым путем у женщин. Результаты, полученные при применении бензалкония хлорида в форме таблеток Фарматекс®

A. Siboulet, JM. Bohbot, F. Catalan, Ant. Siboulet

Institut A.-Fournier, Париж, Франция

Contraception-fertilité-sexualité - 1988 - Vol. 16, n° 5

*In vitro* бактерицидное и вируцидное действие спермицида бензалкония хлорида в форме таблеток Фарматекс® было доказано на бактериях возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП). Мы хотели уточнить его профилактическое действие в виде гинекологических таблеток, легко вводимых и имеющих высокую концентрацию активной субстанции.

Чтобы объективно оценить эффективность *in vivo*, было проведено 2 исследования: одно в 1984 г. на 62 женщинах, другое в 1986 г. на 137 женщинах, наблюдаемых в течение первых 6 мес без профилактики заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), а затем в течение 6 мес с профилактикой ЗППП с помощью таблеток Фарматекса®. Каждая участница являлась своим собственным контролем (сравнивались данные периодов наблюдения одной и той же женщины. – Прим. ред.).

После специфических строгих тестов контроля мы наблюдали уменьшение ЗППП на 39,7% в группе 1984 г. и на 43,6% – в группе 1986 г., в среднем – на 42%. Эти результаты особенно интересны превосходной переносимостью, наблюдаемой как у женщин, применяющих препарат, так и у их партнеров в период, когда еще не существует специфических вакцин.

**Ключевые слова:** местная профилактика, ЗППП, спермицид, переносимость, гинекологические таблетки, контрольный тест, бензалкония хлорид, Фарматекс®.

Уровень ЗППП не уменьшается. Во многих странах констатируется даже его увеличение. К тому же перечень ЗППП значительно пополнился, так как наряду с такими классическими венерическими заболеваниями, как сифилис, мягкий шанкр, гонорея, паховый лимфогранулематоз, сейчас изучают уретрогенитальные инфекции, обусловленные *Chlamydia trachomatis*, микоплазмами, простейшими (такими, как *Trichomonas vaginalis*), грибами (*Candida albicans* и др.), некоторыми бактериями (*Gardnerella vaginalis* и т. д.). С другой стороны, приобретают большое значение заболевания, связанные с вирусами папилломы человека, герпеса, ВИЧ. ЗППП представляет собой значительную проблему здравоохранения, к тому же они являются главной причиной мужского и женского бесплодия. Кроме того, часть из них трудно поддается контролю. Все чаще и чаще встречаются формы, имеющие неопределенные инкубационные периоды, асимптоматические формы, но в то же время контагиозные, формы со смешанной этиологией.

Не существует вакцин против ЗППП, за исключением гепатита В. Поэтому кажется логичным направить все наши усилия на профилактику. Старая поговорка «Лучше предупредить, чем лечить», – остается всегда актуальной. Издавна реко-

мендуются методы профилактики с использованием, в частности, спермицидных средств, выпускающихся в разных формах: кремы, суппозитории, таблетки.

Действительно, спермицидные средства инактивируют сперму, прежде чем она проникает из влагалища в выше-расположенные отделы генитального тракта, некоторые из них ингибируют или разрушают *in vitro* многочисленные патогенные микроорганизмы, ответственные за эти заболевания: гонококки, хламидии, трихомонады, микоплазмы, вирусы герпеса, спирохеты и, наконец, ВИЧ.

Исследования показали, в частности, в центрах по планированию семьи, что спермицидные средства в форме суппозитория, кремов и т. д., играют не последнюю роль в профилактике ЗППП и в любом случае являются более эффективными против инфекций, передающихся половым путем (ИППП), чем комбинированные оральные контрацептивы или ВМС.

Поэтому нам кажется логичным изучить действие *in vivo* спермицидного средства бензалкония хлорида, показавшего свою эффективность *in vitro*.

Мы уже констатировали бактерицидное действие хлорида диметил-алкил-бензил-аммония в форме крема, суппозитория или тампонов. В данном исследовании мы хотели уточнить его профилактическое действие в форме таблеток, что представляет собой значительное преимущество из-за простоты применения и более высокой концентрации активной субстанции.

## БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИД

Эксперименты *in vitro* [P. Bourbon, 1986; F. Catalan, 1976, 1986 (Institut A.-Fournier); P. Collart и M. Poitevin, 1986 (Institut A.-Fournier); J.M. Todd, 1985 и M. Laverdiere, 1985 (Canada)] показали активность бензалкония хлорида на возбудители ЗППП, в частности, на *Treponema pallidum*, Herpes virus 2, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydiae trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducrey*, *Candida albicans*. Экспертиза, проведенная в институте Пастера (J.C. Chermann, Париж, 1986), показала общее инактивирующее действие бензалкония хлорида (Фарматекс®) в концентрации 0,012% на вирус ВИЧ (контакт в течение 10 мин при 37 °C), снижение активности обратной транскриптазы или снижение его воздействия на нормальные человеческие лимфоциты.

Эксперименты показали активность бензалкония хлорида на золотистый стафилококк: это действие позволяет избежать возможности развития «синдрома токсического шока» у больных, принимающих этот препарат (P. Bourbon, 1986; M. Laverdiere, Canada, 1985; J. Breuilleaud, 1985).

В клинических исследованиях было доказано сохранное действие на нормальную микрофлору влагалища (Doderlein) (D. Serfaty, 1982), рН приближалась к нормальному физиологическому рН у взрослой здоровой небеременной женщины.

### МЕТОДОЛОГИЯ

#### Клиническая методология

##### Отбор больных

Чтобы объективно оценить на значительном числе случаев эффективность вагинальных таблеток Фарматекс® в предупреждении ЗППП было проведено 2 исследования: одно в 1984 г. на 62 добровольцах, другое в 1986 г. на 137 пациентках с наблюдением в течение 6 мес без профилактики и в течение 6 мес с профилактикой ЗППП. Каждая участница являлась своим собственным контролем (сравнивались данные периодов наблюдения одной и той же женщины. – *Прим. ред.*)

#### Критерии включения

Мы включали в исследование только женщин:

- имевших многочисленных и разнообразные половые связи (по меньшей мере, 3 разных партнера в месяц) или были замужем за мужчинами, имевшими многочисленных партнеров (более чем 3 в месяц);
- лечившихся в течение 6 предшествующих месяцев по поводу различных ИППП: *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydiae*, *Mycoplasma*, *Herpes*, *Treponema pallidum* или по поводу других заболеваний;
- лечившихся в последние 6 мес по поводу ЗППП.

#### Статистический метод

Метод «парных» серий был необходим для лучшей гарантии эквивалентных «рисков» до профилактики (6 мес) и в течение исследования (6 мес).

Эта тактика была предпочтительна для рандомизированных групп из-за слишком большой вероятности «подвергания пациенток риску». К тому же на статистическом уровне тесты были наиболее показательны.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Перед каждым половым актом в любой момент цикла рекомендуется применять вагинальную таблетку, увлажнить ее перед использованием несколькими каплями воды или слюны на кончике пальца. Таблетка должна быть помещена в свод

влагалища. Положение лежа облегчает эту методику. Таблетка вводится за 8–10 мин перед половым актом. В принципе, бактерицидное действие таблетки сохраняется, по меньшей мере, в течение нескольких часов.

Абсолютно запрещается пользоваться мылом или другим антисептическим средством, так как имеется риск распада активной субстанции и исчезновения защитного эффекта. Противопоказаны внутривлагалищные спринцевания в течение, по меньшей мере, 1 ч после полового акта, допускается только наружный туалет водой сразу после полового акта. Также противопоказано перед половым актом применение внутривлагалищных орошений и каких-либо других лекарственных средств.

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Каждые 2 мес мы обследовали женщин, подвергавшихся однотипным исследованиям в течение 6 мес без профилактики и 6 мес с профилактикой инфекций, передающихся половым путем.

- Проводилось клиническое обследование и забор мазков с шейки матки, уретры, глотки и ануса с целью бактериологического исследования.
- Проводились посевы культур с целью обнаружения *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydiae*, *Mycoplasma*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, пиогенных бактерий и т. д.
- Во всех случаях проводилось серологическое исследование для обнаружения сифилиса VDRL-ТРНА, хламидий, иногда микоплазм и вирусов герпеса.

### ОБСЛЕДУЕМЫЙ КОНТИНГЕНТ

Средний возраст пациенток был 26 лет (от 19 до 34 лет). Среднее число партнеров – приблизительно 4. 2/3 пациенток не имели детей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Данные приведены в таблице.

#### *Neisseria gonorrhoeae*

В целом констатировалось явное уменьшение случаев гонореи. Во время периода наблюдения насчитывалось 86 случаев гонореи, а во время периода профилактики их было всего лишь 30 (или на 65,1% меньше).

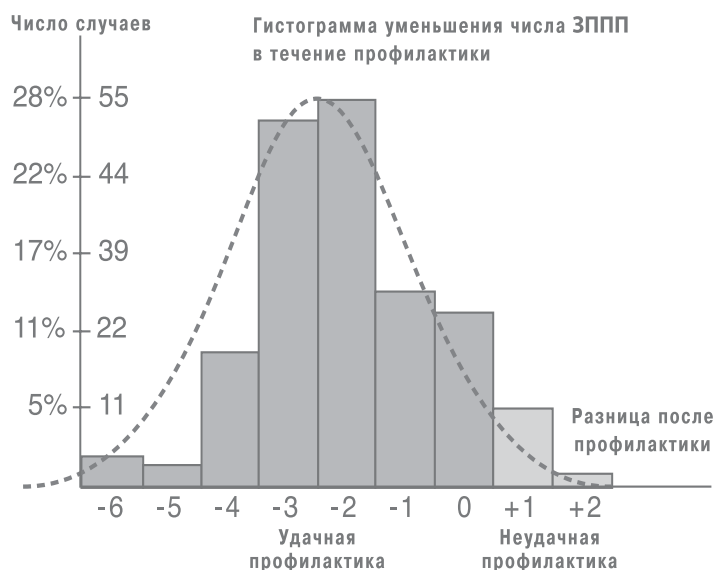


Рис. 1. Эффективность профилактики таблетками ФАРМАТЕКС® (1984–86 гг.)



**Chlamydiae**

Проявилась значительная разница до и после профилактики. Насчитывалось 179 случаев инфицирования Chlamydiae у 108 женщин, подвергшихся однократному или многократному заражению до профилактики. Во время профилактики их было 98 у 77 пациенток, т. е. уменьшение на 45,3%.

**Mycoplasma**

Обнаружено 155 случаев Mycoplasma у 99 пациенток в течение периода наблюдения, 116 случаев в течение периода профилактики у 89 пациенток, т. е. уменьшение на 25,2%.

**Candida albicans**

В целом зафиксировано значительное уменьшение кандидоза после профилактики: 193 случая, обнаруженных вначале, и 121 случай – впоследствии (уменьшение на 37,3%) у 94 женщин.

**Trichomonas vaginalis**

Число Trichomonas vaginalis значительно уменьшилось: до профилактики насчитывалось 98 случаев у 75 больных и 44 случая у 43 пациенток во время периода профилактики, что составляет уменьшение на 54,1%.

**Herpes**

Перед исследованием насчитывалось 97 случаев герпеса у 45 женщин. Во время периода профилактики определилось еще 75 случаев герпеса у 40 больных, в то же время частота заражения уменьшилась (22,7%). Из 45 женщин с герпесом у 17 наблюдались рецидивы: от 2 до 12 раз во время периода наблюдения. Наблюдалось улучшение у пациенток с повторным герпесом.

**Treponema pallidum**

Статистика показывает, что только 5 случаев было зарегистрировано во время исследования 1984 г. Один случай

был зарегистрирован во время периода профилактики (-80%).

В целом профилактика была эффективной, хотя тест не является достоверным по отношению к классическому статистическому порогу 5% из-за низкого числа случаев.

**Gardnerella vaginalis**

Поиск этого заболевания проводился только во время исследования 1986 г. Было обнаружено 78 случаев у 54 женщин 1 или 2 раза в течение 6 мес, предшествующих началу профилактики. Впоследствии после периода профилактики насчитывалось 26 случаев у 25 пациенток, т. е. уменьшение на 52% (разница достоверна в значительной степени).

**ГИСТОГРАММА**

Гистограмма (рис. 1) наглядно показывает уменьшение ЗППП во время периода профилактики.

На оси абсцисс отмечено снижение показателей. Высота столбца показывает число случаев в каждой категории, что уточняется слева на оси ординат соответствующим процентом. Мы представили кривую Гаусса для наглядности распределения разницы.

Из общего числа 199 пациенток отмечено 13 случаев неуспешной профилактики:

- неудачи при использовании вагинальных таблеток (1984 г.): обнаружено 4 таких случая, т.е. 6,5% от общего числа;
- неудачи при использовании таблеток (1986 г.): из 137 пациенток обнаружено 9 случаев неудачной профилактики (6,6%), т.е. тот же процент, что и в группе 1984 г.

Эта гистограмма показывает эффект профилактики – уменьшение числа заболеваний в 81% случаев.

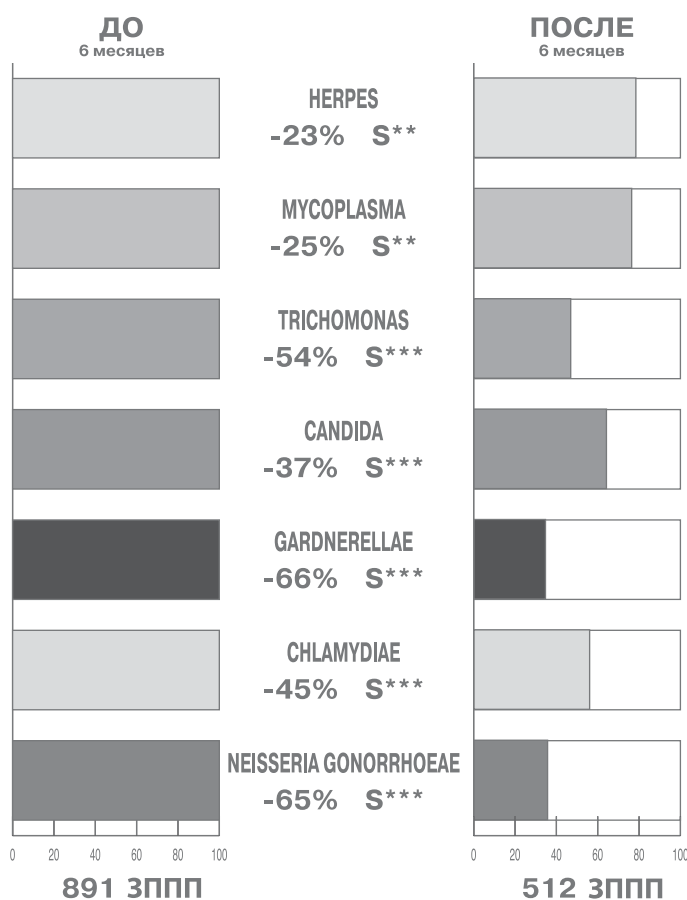


Рис. 2. Распределение заболеваний до и после профилактики с применением вагинальных таблеток Фарматекс®

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Эффективность вагинальных таблеток (1984 и 1986 гг.), дозированных по 3,125%. Сравнение результатов до и во время профилактики

Вид возбудителя	Бензалкония хлорид						Всего (n=199)		
	Таблетки, 1984 г. (n=62)			Таблетки, 1986 г. (n=137)			До	В ходе	Разница
	До	В ходе	Разница	До	В ходе	Разница			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	47	20	-27 (-57,4%)	39	10	-29 (-74,4%)	86	30	-56 (-65,1%)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	30	18	-12 (-40,0%)	68	27	-41 (-60,3%)	98	45	-53 (-54,1%)
<i>Candida albicans</i>	55	34	-21 (-38,2%)	138	87	-51 (-37,0%)	193	121	-72 (-37,3%)
<i>Chlamydiae</i>	44	33	-11 (-25,0%)	135	65	-70 (-51,9%)	179	98	-81 (-45,3%)
<i>Mycoplasma</i>	45	26	-19 (-42,2%)	110	90	-20 (-18,2%)	155	116	-39 (-25,2%)
<i>Herpes</i>	10	9	-1 (-10,0%)	87	66	21 (-24,1%)	97	75	-22 (-22,7%)
<i>Treponema pallidum</i>	1	0	-1 (-100%)	4	1	-3 (-75,0%)	5	1	-4 (-80,0%)
<i>Gardnerella</i>	-	-	-	78	26	-52 (66,6%)	78	26	-52 (-66,6%)
Всего ЗППП	232	140	-92 (-39,7%)	659	372	-287 (-43,6%)	891	512	-379 (-42,5%)

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ЗППП: ДО И ПОСЛЕ ПРОФИЛАКТИКИ

Чтобы наглядно сравнить уменьшение и распределение заболеваний, мы представили диски, пропорциональные сумме заболеваний в каждой из двух групп до и после профилактики (рис. 3, 4). Сравнение диаметра дисков и построенных угловых секторов показывает эффект профилактики. Уменьшение числа заболеваний приблизительно равно 42% для обеих групп (-39,7% и -43,6%, по каждому из исследований).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

**По поводу эффективности местной противовенерической профилактики.** С давних пор проводились попытки провести местную профилактику венерических заболеваний. Не было ли упомянуто Фаллопие в XVI в. применение презервативов как профилактического средства против сифилиса? В 1904 г. Мечников и Roux показали профилактическую ценность мази, содержащей 33% каломели. К концу XIX в. для борьбы против сифилиса и гонореи рекомендовалось проведение местной химиотерапии: раствор Мафарзена для мужчин и в форме местных душей у женщин. Местная противовенерическая профилактика ясно была показана в течение 2 последних мировых войн. Несомненно, профилактический подход был необходим, т. к. во время этих войн венерические заболевания были основной причиной нетрудоспособности в войсках. Даже в 1940 г. гонорея и сифилис вызывали потерю большего числа дней службы в американской армии, чем любая другая причина.

В 1974 г. Cutler и соавт. (INT / VDT / 74,338-WHO) во время собрания, посвященного санитарному образованию в борьбе против ЗППП, обсуждали вопрос «местной противовенерической эффективности различных контрацептивных средств в виде различных форм».

В 1976 г. G. Causse (заведующий отделением венерических заболеваний и трепонематозов ВОЗ) подчеркивал необходимость развития программ борьбы против ЗППП, в частности, по научным исследованиям и контрольным экспериментам по этим инфекциям.

В 1986 г. M.J. Rosenberg и соавт. указывали на важность проведения строгого контрольного теста во время местной профилактики, а также использования спермицидных средств, воздействующих *in vitro* на различные возбудители инфекций, передающихся половым путем.

В 1987 г. A. Meheus (руководитель программы ЗППП – ВОЗ) подтвердил эти факты.

**По поводу переносимости.** Переносимость была очень хорошей: в 97% случаев. У разных пациенток, проводивших профилактику в течение 6 мес, не наблюдалось никакого побочного действия.

К тому же, нужно отметить токсикологические исследования, проведенные с бензалкония хлоридом. Исследования острой токсичности у крыс определили токсическую дозу 0,225 г/кг при использовании 50% раствора, который назначался через пищеводный зонд. Токсический эффект у человека исключался, потому что для этого нужно было бы принимать килограммы конечного продукта.

В ходе цитологических экспертиз никаких повреждений слизистой оболочки не было обнаружено даже после длительного использования препарата Фарматекс® (в течение 10 лет).

**По поводу используемой формы.** Мы предпочли использовать препарат в форме вагинальных таблеток, которые просты в употреблении для женщин и незаметны для их партнеров.

**По поводу бактерицидного и фунгицидного действия.** Сравнительные исследования бактерицидного и фунгицидного действия бензалкония хлорида и ноноксимола 9 (P. Bourbon и M.J. Todd) показали, что бензалкония хлорид в 5 раз активнее воздействовал на гонококки и в 20 раз – на хламидии, чем ноноксимола 9.

**В этическом плане.** В обоих исследованиях, проведенных в 1984 и 1986 гг., мы сознательно подбирали группы пациенток с минимальными индивидуальными различиями до и после профилактики; каждая пациентка являлась своим собственным контролем (сравнивались данные периодов наблюдения одной и той же женщины. – Прим. ред.).

Выбранная система позволяет провести сопоставимые сравнения в одной и той же группе пациенток, имеющих одинаковые сексуальные привычки. Отсутствовала возможность рекомендовать плацебо пациенткам, у которых высока вероятность заражения.

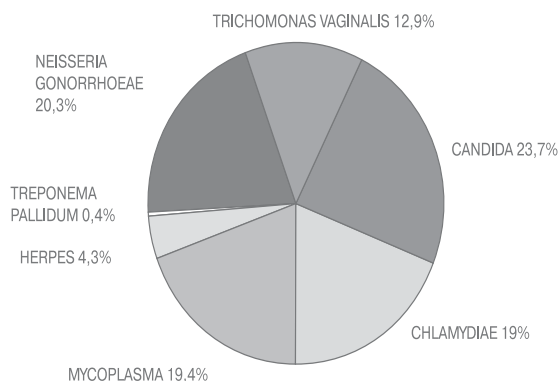
**По поводу результатов и статистических исследований.** Проведенное исследование позволило сделать заключение об эффективности местной профилактики с помощью бензалкония хлорида в форме вагинальных таблеток (Фарматекс®).

Нужно напомнить, что эпидемиологические исследования Lee и соавт. (1972) показали, что использование даже несовершенного профилактического средства эффективно при ясном понимании значения профилактики.

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

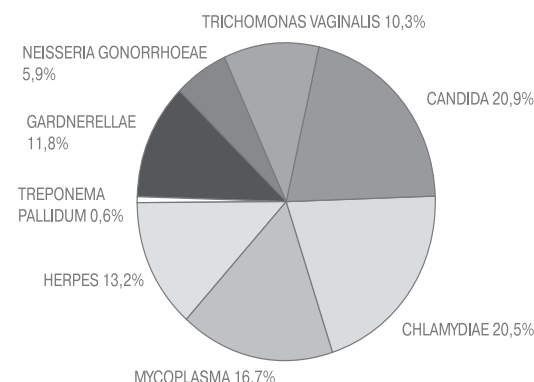
**ДО ПРОФИЛАКТИКИ: 232 ЗППП**  
(6 МЕСЯЦЕВ)

(62 ПАЦИЕНТКИ)

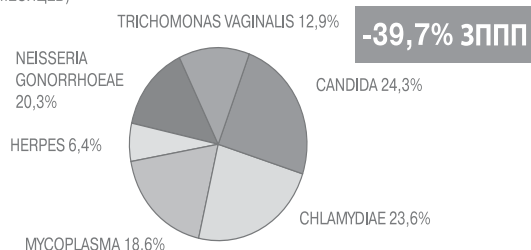


**ДО ПРОФИЛАКТИКИ: 659 ЗППП**  
(6 МЕСЯЦЕВ)

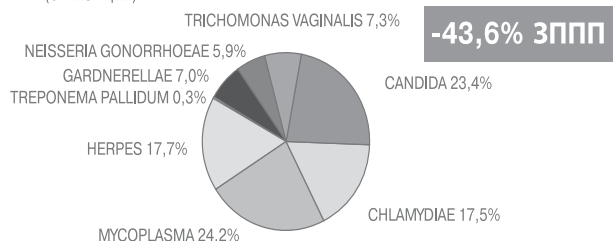
(137 ПАЦИЕНТОК)



**ПОСЛЕ ПРОФИЛАКТИКИ: 232 ЗППП (ВАГИНАЛЬНЫЕ ТАБЛЕТКИ ФАРМАТЕКС)**  
(6 МЕСЯЦЕВ)



**ПОСЛЕ ПРОФИЛАКТИКИ: 372 ЗППП (ВАГИНАЛЬНЫЕ ТАБЛЕТКИ ФАРМАТЕКС)**  
(6 МЕСЯЦЕВ)



**Рис. 3. Распределение ЗППП в группе 1984 г.**

**Рис. 4. Распределение ЗППП в группе 1986 г.**

Теоретически, если 10% населения, подверженного риску заражения ЗППП, использовало бы профилактическое средство с эффективностью на 50%, число случаев заболеваний через несколько лет значительно снизилось.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует напомнить заключение, опубликованное в Журнале здравоохранения ВОЗ в 1976 г.: «Частота ЗППП зависит от хрупкого равновесия между микроорганизмами, зависящего от совокупности бессимптомных инфекций и вторичных инфекций. Если бы даже небольшая часть населения,

значительно предрасположенная к заболеваниям ЗППП, использовала относительно активное профилактическое средство при каждом половом акте, можно было бы в короткое время получить значительное снижение числа ЗППП».

В результате нашей работы по местной профилактике ЗППП, проведенной с применением вагинальных таблеток бензалкония хлорида (Фарматекс®), мы можем отметить хорошие результаты: уменьшение примерно на 42% ЗППП с использованием профилактических средств и отличную переносимость в то время, когда еще не существует специфических вакцин.

### ЛИТЕРАТУРА

1. ARNOLD R.C. MAHONEY J.F. – Local prophylaxis in experimental syphilis of the rabbit. Journal of VD Information, 1948, 29, 118.
2. ARNOLD R.C., CUTLER J.C. – Experimental studies to develop local prophylactic agents against syphilis. British Journal of Venereal Diseases, 1956, 32, 34-36.
3. FALLOPIO – Quoted in International Planned Parenthood Federation: The History of Contraceptives, 1967.
4. METCHNIKOFF E., ROUX E. – Experimental studies in syphilis. Ann. d Institute Pasteur, 1906, 20, 785.
5. MOORE J.E. – The value of prophylaxis in venereal diseases. JAMA. 2 oct. 1920, 75, 911.
6. MOORE J.E. – Venereal cam-

7. LEE T.Y. et al. – Potential impact of chemical prophylaxis on the incidence of gonorrhoea. Brit. J. Ven. Dis., October 1972, 48, 76.
8. DARROW W.W. – The condom in venereal disease prophylaxis, pp. 94-97. Epidemic Venereal Disease, Proceedings of 2nd International VD Symposium, St-Louis, Mo., ASHA, 1972.
9. Venereal Disease, Report of the International Traveling Seminar in the USA. Document OMS: WHO/VDT/ 73.376 Scientific Publication 280, PAHO, Regional Office, WHO, Washington, D.C., 1974.

10. CUTLER J.C. – The role of prophylaxis. The VD. Crisis: The 1971 International Venereal Disease Symposium, pp. 29-30, 1971.
11. CUTLER J.C. – Vaginal contraceptives declared anti-VD. VD Clinical News, 1972, 2, 1, 1.
12. WALKER G. – Venereal Disease in the American Expeditionary Forces. Baltimore. Medical Standard, 1922.
13. CUTLER J.C., UTIDJIAN H.M.D., SINGH B. et al. – Studies on development of a vaginal preparation providing both prophylaxis against venereal disease, other genital infections and contraception: I. Venereal disease prophylaxis, past experience, present status and plans for future studies. Milit. Med., 138, 88-91, 1973.

14. SINGH B., CUTLER J.C., UTIDJIAN H.M.D. – Studies on the development of a vaginal preparation providing both prophylaxis against venereal disease and other genital infections and contraception: II. Effect in vitro of vaginal contraceptive and non-contraceptive preparations on Treponema pallidum and Neisseria gonorrhoeae. Br. J. Vener. Dis., 1972, 48, 57-64.
15. SINGH B., CUTLER J.C., UTIDJIAN H.M.D. – Studies on development of a vaginal preparation providing both prophylaxis against venereal disease, other genital infections and contraception: III. In vitro effect of vaginal contraceptive and selected vaginal preparations of Candida albicans and Trichomonas vaginalis. Contraception, 1972, 5, 401-411.



# Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция)

**И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унанян**

**Кафедра акушерства и гинекологии Первого МГМУ им.И.М. Сеченова)**

Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; № 3, с. 21–24.

Хронический эндометрит (ХЭ) – распространенное заболевание без единой концепции патогенеза, характеризующееся волнообразным и неуклонно прогрессирующим характером патологического процесса. Важными патогенетическими факторами, способствующими развитию ХЭ, являются иммунная недостаточность и нарушение ангиоархитектоники эндометрия. В последнее время широко обсуждается вопрос о роли в патогенезе ХЭ дисбаланса про- и антиоксидантной систем. С указанных позиций, очевидно, что стимуляция естественных антиоксидантных систем, привнесение экзогенных антиоксидантов – один из необходимых моментов комплексной терапии ХЭ. Одним из современных препаратов, наиболее полно отвечающим требованиям патогенетической обоснованной терапии ХЭ и оказывающим влияние на вышеуказанные звенья патогенеза, является Актовегин, содержащий компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты и ряд важных макро- и микроэлементов. Обострение уже имеющегося хронического воспалительного процесса нередко возникает после аборта и лечебных хирургических процедур. Поэтому важной мерой профилактики обострения ХЭ, необходимой частью комплексной терапии послеабортного или послеродового ХЭ, лечебно-диагностических выскабливаний является реабилитация структурно-функционального состояния эндометрия с использованием Актовегина.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, воспаление, аборт, Актовегин.

В структуре гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста значительное место занимает хронический эндометрит (ХЭ).

В настоящее время актуальность проблемы ХЭ приобретает не только медицинское, но и социальное значение, так как данное заболевание часто приводит к нарушению репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности (НБ), осложненного течения беременности и родов.

Частота встречаемости ХЭ от общего числа биопсий эндометрия колеблется от 2 до 45%. Широкие пределы колебания частоты ХЭ обусловлены низкой специфичностью и малой чувствительностью клинических диагностических приемов, отсутствием четко выработанной концепции построения морфологического диагноза, что сопровождается часто встречающимися ложноположительными и ложноотрицательными результатами.

В настоящее время отсутствует единая концепция патогенеза ХЭ, раскрывающая механизмы формирования и взаимосвязи различных аспектов патогенетической цепи и детально объясняющая патологические основы хронического воспалительного процесса в эндометрии. В то же время понимание особенностей патогенеза ХЭ способствует проведению более адекватной, эффективной и научно обоснованной его терапии.

ХЭ наиболее полно соответствует определению хронического продуктивного интерстициального воспаления. При про-

дуктивном воспалении сильно выражена стадия пролиферации (размножения) клеточных элементов, остальные стадии (альтерация и экссудация) не выражены. Среди видов продуктивного воспаления различают: межучточное (интерстициальное) воспаление; гранулематозное воспаление; воспаление с образованием папиллом и кондилом и др. Межучточное воспаление характеризуется образованием клеточных инфильтратов в строме органов, которые по составу клеток могут быть: полиморфно-клеточными инфильтратами; макрофагальными; плазмоклеточными; гигантоклеточными и др. Межучточное воспаление, как правило, имеет хроническое течение.

Отличительной особенностью механизма развития ХЭ является волнообразный и неуклонно прогрессирующий характер патологического процесса.

Необходимо отметить, что реакция воспаления – это универсальная защитная реакция организма на действие различных патогенных факторов, благодаря которой происходит обезвреживание и уничтожение факторов, вызвавших повреждение. При этом следует иметь в виду, что хроническое воспаление теряет свою биологическую сущность в качестве защитного процесса, так как утрачивается способность элиминации повреждающего агента и, соответственно, анатомофункционального восстановления ткани.

Хроническому течению воспалительного процесса, кроме патогенных микроорганизмов, также способствует нарушение сложной цепи иммунокомпетентной системы и развитие аутоиммунных процессов, что чаще встречается при вирусной инфекции. Иммунная недостаточность является важным патогенетическим фактором, способствующим развитию ХЭ, развивающегося на фоне дезадаптации иммунной системы, вторичного иммунного дефицита, снижающего сопротивление организма к инфекциям. Наиболее частыми клиническими проявлениями иммунодефицитов являются смешанные, рецидивирующие, затяжные и тяжело протекающие инфекции.

Одним из важных аспектов патогенеза ХЭ является нарушение ангиоархитектоники эндометрия. В частности, обнаружено склерозирование стенок сосудов и образование периваскулярного склероза вокруг спиральных артерий и в базальных отделах эндометрия, что приводит к развитию ишемии эндометрия.

Кровеносные сосуды при ХЭ умеренно полнокровные, стенки артерий мелкого калибра, а также артериол утолщены, часто просвет их сужен.

Нарушение микроциркуляции, в свою очередь, приводит к повышению коагуляционного потенциала крови. Повреждение сосудистой эндотелиальной поверхности (вследствие персистенции инфекции) является одной из основных причин нарушения продукции и соотношения простаглицлина и тромбосана, результатом чего являются тромбозы.

В последнее время широко обсуждается вопрос о роли дисбаланса про- и антиоксидантной систем, а также влияния активных форм кислорода на развитие и прогрессирование хронического воспалительного процесса эндометрия. Между тем эти данные позволили бы приблизиться к решению проблемы эффективной терапии при ХЭ.

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов (активные формы кислорода). Продукция свободных радикалов, приводящая к окислению липидов клеточных мембран, является одним из наиболее мощных стимулов, повреждающих клетки и ткани при воспалительном процессе.

В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, потребляемого митохондриями, постоянно конвертируются в супероксиданионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения, и на этот случай в клетке имеется естественная антиоксидантная система. Она представлена ферментами, среди которых важное значение имеют  $Mn^{2+}$ - и  $Cu^{2+}$ -зависимые супероксиддисмутазы (SOD), глутатионпероксидаза (GPX), глутатион-редуктаза и каталаза (CAT). SOD конвертирует супероксид-анионы в перекись водорода, которая затем трансформируется в воду другими ферментами.

Активные формы кислорода химически очень агрессивны: они повреждают белки и ДНК, а также вызывают перекисное окисление липидов (ПОЛ) – процесс, ведущий к тяжелому повреждению мембран клеток эндометрия.

Обращает на себя внимание, что активность и уровень основных ферментов разрушения активных форм кислорода – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в большинстве опухолей, а также в трансформированных клетках снижены по сравнению с гомологичной нормальной тканью. Уже на ранних стадиях опухолевого роста в инициированных клетках существуют условия для поддержания более высокого уровня активных форм кислорода по сравнению с нормальными окружающими клетками, что является одним из факторов, определяющих избирательный рост инициированных клеток на определенных этапах промоции.

В настоящее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих об участии радикальных окислительных реакций в клеточной пролиферации, опухолевой трансформации клеток и их запрограммированной гибели (апоптозе). Считается, что окислительный стресс средней интенсивности стимулирует пролиферацию, в то время как многие антиоксиданты обладают выраженным антипролиферативным действием.

С указанных позиций очевидно, что стимуляция естественных антиоксидантных систем, привнесение экзогенных антиоксидантов – один из необходимых моментов комплексной терапии ХЭ и профилактики опухолевой трансформации эндометрия при его хроническом воспалительном процессе.

Воспалительный процесс при ХЭ закономерно сочетается с типовыми расстройствами метаболизма. Венозная гиперемия в зоне хронического воспаления приводит к снижению напряжения кислорода (со 110 до 10–15 мм рт.ст.), что сопровождается подавлением активности метаболических реакций в клетках поврежденной ткани. Необходимо отметить, что нарушение обменных процессов является не только следствием дефицита кислорода. Так, в участках воспаления происходят структурные изменения митохондрий клеток эндометрия, разобщение аэробного окисления и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования. При этом активируется гликолиз, накапливаются молочная, яблочная, янтарная, кетоглутаровая кислоты, недоокисленные продукты липолиза и протеолиза.

Наряду с повышением кислотности в зоне воспаления возрастает онкотическое и осмотическое давление в тканях. Это, в определенной мере, является результатом катаболических процессов – крупные молекулы расщепляются на более мелкие, их концентрация нарастает. Нарастает деполимеризация белково-гликозаминогликановых комплексов, распад белков, жиров, углеводов и накопление продуктов распада: свободных аминокислот, уროновых кислот, аминокислот, полипептидов,

низкомолекулярных полисахаридов. Катаболические процессы затрагивают и соединительную ткань, что приводит к дезорганизации околкапиллярного соединительнотканного скелета, потенцируя расстройства микроциркуляции в зоне воспаления.

Повышение осмотического давления в очаге воспаления обусловлено выходом из поврежденных клеток ионов натрия, калия, кальция, макромолекулярных анионов, усиленной диссоциацией солей вследствие ацидоза ткани, а также нарушением выведения осмолей из очага воспаления на стадии венозной гиперемии и стаза.

Таким образом, реализация хронического воспалительного процесса эндометрия осуществляется на клеточном уровне в виде:

- расстройства метаболизма;
- нарушения сложной цепи иммунокомпетентной системы и развития аутоиммунных процессов;
- ухудшения микроциркуляции;
- дисбаланса про- и антиоксидантной систем;
- нарастающей гипоксии.

Исходя из выявленных механизмов развития, вовлеченных в возникновение и прогрессирование ХЭ, его эффективная терапия должна быть направлена на ключевые звенья патогенеза заболевания.

Одним из современных препаратов, наиболее полно отвечающим требованиям патогенетической обоснованной терапии ХЭ и оказывающим влияние на вышеуказанные звенья патогенеза, является Актювегин.

Актювегин представляет собой депротеинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят. Лекарственное средство содержит компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты и ряд важных макро- и микроэлементов.

Молекулярная масса органических соединений составляет менее 5000 дальтон. Актювегин содержит макроэлементы: магний, натрий, кальций, фосфор, а также нейроактивные микроэлементы: Si и Cu. Макро- и микроэлементы, входящие в состав препарата, являются частью нейропептидов, ферментов и аминокислот, поэтому значительно лучше усваиваются, чем макро- и микроэлементы, находящиеся в составе солей. Одним из наиболее важных макроэлементов является магний – основной компонент нейропептидных ферментов и каталитический центр всех известных нейропептидов. Магний является компонентом 13 металлопротеинов и более 300 ферментов в организме и необходим для синтеза клеточных пептидов. Микроэлементы и, в частности Cu, имеют большое значение для активности супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Супероксиддисмутазы способствует превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму  $H_2O_2$ . Кроме того, магний, который входит в состав глутатионпероксидазы, принимает участие в дальнейшем метаболизме  $H_2O_2$ , что приводит к образованию глутатиона.

Метаболическая терапия является ключевым компонентом комплексного лечения и направлена на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в том числе угнетение анаэробного гликолиза. С этой целью целесообразно использование Актювегина, являющегося ярким представителем лекарственных средств с выраженным метаболическим действием.

Метаболические эффекты Актювегина связаны с усилением физиологического процесса переноса кислорода и глюкозы в недостаточно снабжаемые ткани; стимулированием активности ферментов окислительного фосфорилирования; повышением обмена богатых энергией фосфатов; ускорением, благо-

даря повышенному энергетическому обмену, распада лактата и  $\beta$ -гидроксипутирата, что способствует нормализации клеточного рН.

Установлено, что клетки различного происхождения под влиянием Актовегина увеличивают потребление глюкозы и улучшают утилизацию кислорода. Этот эффект приводит к активации энергетических процессов внутри клеток и оказывает влияние на их функциональный метаболизм.

Особое место в структуре воспалительных заболеваний матки занимает послеродовой эндометрит, частота которого в общей популяции родильниц составляет от 2,6 до 7%, а в структуре послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний – более 40%. Послеродовой эндометрит чаще всего протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением. Однако приблизительно в 1/4 наблюдений отмечается тяжелое течение данного осложнения, сопровождающееся гнойно-резорбтивной лихорадкой и возможностью генерализации инфекции.

Послеродовой эндометрит следует считать проявлением раневой инфекции, так как внутренняя поверхность матки после отделения последа представляет собой обширную раневую поверхность. Эпителизация и регенерация эндометрия заканчивается только через 5–6 нед после родов. Процесс восстановления эндометрия в послеродовой период представляет собой заживление раны, характеризующееся целым рядом гистологических особенностей.

Высокая распространенность аборт, а следовательно, и их осложнений, приводит к существенному ухудшению репродуктивного здоровья женского населения. Аборт может привести к нарушению каждой из составляющих репродуктивного здоровья. При этом статистика по частоте аборт в нашей стране вызывает серьезную озабоченность. Известно, что аборт – это сильнейший стресс для женского организма. После любого, даже самого «удачного» аборта невозможно избежать отрицательных последствий – нарушается деятельность эндокринной, иммунной и нервной систем. Наибольшую опасность представляет инфицированный аборт, когда при распространении септической инфекции могут развиться сальпингофорит, параметрит, метрит, тазовый перитонит, тромбоз вен матки. Довольно распространенными последствиями являются задержка частей плодного яйца, истмико-цервикальная недостаточность, нарушение менструального цикла.

В настоящее время общеизвестно, что одним из наиболее частых осложнений аборта является воспаление слизистой оболочки матки, в том числе обострение уже имеющегося хронического воспалительного процесса. Необходимо отметить, что более чем у 50% женщин, имевших в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза, после прерывания беременности происходит их обострение. Отдаленные осложнения аборта в виде хронических воспалительных процессов приводят к рубцово-спаечным изменениям внутреннего зева и шеечного канала, способствуя формированию анатомической истмико-цервикальной недостаточности и, как следствие, невынашиванию беременности.

Воспалительные осложнения могут возникнуть и после лечебных хирургических процедур, в частности, раздельного лечебно-диагностического выскабливания полости матки, проводящегося с целью диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия и дисфункциональных маточных кровотечений.

С учетом вышеописанных факторов важной мерой профилактики обострения хронического эндометрита и необходимой частью комплексной терапии послеабортного или послеродового ХЭ, а также после лечебно-диагностических выскабливаний матки является реабилитация структурно-функцио-

нального состояния эндометрия, особенно при наличии факторов риска развития эндометрита.

Мы считаем, что использование Актовегина у пациенток, прошедших процедуру хирургического аборта или диагностического выскабливания полости матки, с целью восстановления морфофункционального состояния ткани, а также профилактики постабортных и обострения хронических воспалительных процессов в эндометрии является научно обоснованным.

Примечательно, что помимо высокой терапевтической эффективности при различных заболеваниях Актовегин демонстрирует хорошую переносимость и безопасность лечения, сравнимую с группой плацебо.

Таким образом, применение Актовегина представляет значительный интерес для терапии хронического эндометрита, в патогенезе которого задействованы механизмы нарушения метаболизма, гипоксии, ишемии и оксидативного стресса.

### Pathogenesis and pathogenetically substantiated therapy of chronic endometritis (clinical lecture)

I.S. Sidorova, I.O. Makarov, A.L. Unanyan

Chronic endometritis (CE) – a common disease with no unified concept of pathogenesis, characterized by undulating and ever-progressive pathological process. Important pathogenic factors contributing to the development of CE, is immune deficiency and violation of endometrium angioarchitectonics. Currently has been widely discussed question of the pro- and antioxidant systems imbalance role in the pathogenesis of HE. From these positions, it is obvious that the stimulation of natural antioxidant systems, introduction of exogenous antioxidants – one of the essential moments in the treatment of CE. Actovegin is a one of the modern drugs which is best meets the requirements of CE pathogenic-based therapy and has an impact on the above links of pathogenesis. Actovegin contains components with high biological activity: amino acids, oligopeptides, nucleosides, oligosaccharides and glycolipides, enzymes, electrolytes, and a number of important macro- and micronutrients. Exacerbation of already existing chronic inflammation often occurs after an abortion and therapeutic surgical procedures. Therefore, an important measure to prevent the exacerbation of chronic endometritis, an essential part of the treatment of post-abortion or postpartum CE, treatment and diagnostic curettage is the rehabilitation of structural and functional state of the endometrium with the use of Actovegin.

**Key words:** chronic endometritis, inflammation; abortion; Actovegin.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. – № 5. – 2004.
2. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит // Арх. патол. – 2000. – № 3 (62). – С. 48–52.
3. Подзолкова Н.М., Бархина Т.Г., Осадчев В.Б. и др. Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 6.
4. Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 54–56.
5. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 36–38.
6. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. – Arnold., 2002.
7. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – V. 186 (4). – P. 690–695.
8. Eisert W.G. Dipiridamole // Platelets / Ed. by Michelson A.D. Cambridge (USA), 2002. P. 215. Glasser SR, Aplin J.D. The endometrium. Taylor and Francis., 2002.
9. Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Practice & Research // Clinical Obstetrics Gynecology. – 2003. – V. 17 (2). – P. 289–307.



# Венозна енцефалопатія у вагітних

## (огляд літератури)

**І.С. Зозуля, Н.М. Чемер**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
КЗ КОП «КОКЛ», м. Київ

**Робота присвячена проблемі хронічної венозної церебральної дисциркуляції у вагітних у I триместрі гестації. Виконано огляд літератури щодо етіології, патогенезу, клінічної картини та можливих підходів до лікування зазначеної патології. Показані актуальність та недостатнє вивчення проблеми венозної церебральної дисциркуляції у вагітних.**

**Ключові слова:** церебральна венозна дисциркуляція, венозна енцефалопатія, вагітність, огляд літератури.

Сьогодні проблемі судинних захворювань головного мозку присвячується багато наукових конференцій, а матеріали досліджень широко викладаються в періодичних виданнях і монографіях. При накопиченні відомостей про патогенез судинних дисфункцій у хворих із різного роду соматичними захворюваннями виникають нові питання, що вимагають уточнення діагностики і розроблення нових методів лікування [12, 17, 25]. У контексті порушень церебрального кровообігу особливе місце посідає мозкова венозна дисциркуляція у вагітних. Особливо це стосується вагітних у I триместрі гестації, оскільки саме в цей період часто відбувається маніфестація прихованої хронічної патології [4, 24, 31].

Складність діагностики порушень мозкового венозного кровообігу створювала в багатьох клініцистів уявлення про другорядність цієї проблеми. Проте в клінічній неврології до другої половини ХХ ст. був накопичений достатній матеріал для припущення про те, що розлади мозкового венозного кровообігу мають певну питому вагу в структурі судинних уражень головного мозку. У даний час не викликає сумнівів актуальність питання етіології, патогенезу, клініки, діагностики і лікування порушень мозкової венозної гемоциркуляції, хоча література з даної проблеми нечисленна. Ще менше даних про порушення венозної церебральної циркуляції у вагітних. У той самий час у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду виділена група захворювань у вагітних під назвою «венозні ускладнення», що має загальний шифр О22. До них належать:

- варикозне розширення вен нижніх кінцівок (О22.0);
- варикозне розширення вен статевих органів (О22.1);
- тромбофлебіт поверхневих вен (О22.2);
- тромбоз глибоких вен (О22.3);
- геморой (О22.4);
- тромбоз церебральних вен (О22.5).

Наведені захворювання винесені в окрему рубрику не випадково, оскільки вагітність належить до числа станів з високим ризиком виникнення венозного тромбоемболізму [5, 35]. Із грізних венозних ускладнень вагітності вказується на тромбоз церебральних вен. Проте про хронічні повільно прогресуючі венозні церебральні порушення, які виявляються на перших місяцях вагітності і можуть бути фактором ризику розвитку серйозних ускладнень у III триместрі гестації [4, 6, 8, 24], даних дуже мало. В англомовній літературі більшість публікацій стосовно венозних церебральних ускладнень у вагітних присвячені церебральному тромбозу. Проте деякі вітчизняні автори звертають увагу на те, що у відділеннях патології вагітності хворі з порушенням венозної церебральної циркуляції зустрічаються досить часто [8, 9, 26]. Згідно з даними офіційної статистики МОЗ, в Україні поширеність усіх форм венозних ускладнень у вагітних у період з 1999 по 2009 р. становила

27–28,5:1000, а у 2009 р. – 28,1:1000 [З.М. Митник, 2010], що вказує на серйозність проблеми.

На стан судинної системи і, зокрема, на її венозну компоненту справляють негативний вплив фізіологічні зміни, що властиві суто вагітності [1, 8, 26, 28]. Вагітність є особливим фізіологічним станом жіночого організму, під час якого внаслідок розвитку плодового яйця відбувається функціональна перебудова різних систем. Об'єм циркулюючої крові збільшується, венозний тиск підвищується, зростає проникність стінки кровоносних судин і змінюється судинна реактивність. Порушується водно-електролітна рівновага, зростають гідрофільність і набряклість тканин, проникність гематоенцефалічного бар'єра. Продукція спинномозкової рідини і її тиск збільшуються [4, 9, 31]. Ці зміни можуть позначатися і на перебігу ряду захворювань нервової системи, визначаючи динаміку неврологічної симптоматики.

В.І. Медведь зі співавторами (2010) зазначають, що ризик розвитку варикозної хвороби у вагітних і породілей зумовлений наявними сприяючими чинниками:

- збільшенням об'єму циркулюючої крові і хвилинного об'єму серця;
- гормональною перебудовою організму;
- зміною системи гемостазу і мікроциркуляції.

У контексті обговорення патогенезу порушень венозної церебральної циркуляції у вагітних необхідно звернути увагу на відносно нову проблему гормонозалежної флебопатії. Як тепер відомо, і естроген, і прогестерон справляють різноманітний вплив на венозну стінку, який в умовах надлишку гормонів може зумовлювати патологічні прояви. Естрогени сприяють гіпертрофії середньої і внутрішньої оболонки вени, десквамації ендотелію і підвищують проникність базальної мембрани; прогестерон викликає релаксацію міоцитів (тобто знижує тонус судинної стінки), призводить до відкриття артеріо-венозних шунтів, підвищення тиску в підшкірних і внутрішньошкірних венах і навіть до виникнення рефлюксу в суральних венах, сприяє деградації колагенових і еластичних волокон стінки вен [7, 16, 28, 34].

З іншого боку, у сучасному світі активне використання гормональних контрацептивів до вагітності призводить до патологічних змін у венозній системі жінок. А.І. Кирієнко та співавтори (2006) на підставі власних досліджень і матеріалів вітчизняної і зарубіжної літератури відзначили особливий вплив на стан венозної системи синтетичних аналогів статевих гормонів (естрогену і прогестерону), що призначаються з метою контрацепції або лікування. Отримані свідчення, що тривале застосування комбінованих оральних контрацептивів викликає широкий спектр побічних реакцій, перш за все з боку серцево-судинної системи. Вважається доведеним значне зростання ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень, особливо в осіб з початковими тромбофілічними станами (дефіцит антитромбіну III, протеїнів С і S, лейденівська мутація, антифосфоліпідний синдром та ін.).

Естроген і прогестерон у рівній мірі призводять до дегенеративних змін венозної стінки, результатом якої є дилатація судини і флебосклероз. Відмінності спостерігаються в механізмах дії. Естрогени стимулюють гіпертрофію середньої і внутрішньої оболонки вени, а також викликають десквамацію

ендотелію в результаті відкладення в ній імунних комплексів. Прогестерон порушує метаболізм у венозній стінці і призводить до деградації її структурних компонентів – колагенових і еластичних волокон [28, 34]. Наведені чинники призводять до прогресування статичної і динамічної венозної гіпертензії, в результаті якої відбувається не тільки дилатація підшкірних вен, але також венул і капілярів, зниження перфузійного тиску в капілярному руслі і збільшення його проникності. Ці ж явища можуть бути характерні і для вен головного мозку. Порушення венозного відтоку призводить до накопичення тканинних метаболітів, активізації лейкоцитів, появи великої кількості вільних радикалів, місцевих медіаторів запалення.

Деякі автори вказують на нову концепцію етіопатогенезу варикозної хвороби як однієї з основних причин хронічної венозної недостатності. Згідно з даною теорією в основі захворювання лежить дисплазія сполучної тканини, ступінь вираженості якої зумовлює виникнення і інтенсивність прогресування патологічного процесу [10, 13, 15, 36]. А.Н. Веденський першим висловив думку про те, що «одним із чинників, який може успадковуватись, є порушення співвідношення колагену і еластину в стінках вен, що зумовлює їх погану опірність підвищенням внутрішньосудинного тиску, підвищену розтяжність і призводить до зниження венозного тону» [36].

І.Д. Стулін та співавтори (2003) вивчали впродовж багатьох років різні патологічні стани головного мозку, пов'язані з порушенням венозного відтоку: синдром внутрішньочерепної гіпертензії різної етіології, синдром Толоси–Ханта, артеріо-венозні співвуста та ін. Було обстежено понад 3000 хворих і в більшості з них церебральна венозна дисциркуляція поєднувалася з явними або субклінічними ознаками екстрацеребральної дисгемії: флебопатіями нижніх кінцівок, гемороєм та ін. Дані вчені провели клініко-інструментальне обстеження 69 дітей у віці 8–13 років з метою виявлення ознак спадкової флебопатії. Вивчення венозного кровотоку проводилося за допомогою ультразвукової діагностики і теплобачення. У 41 дитини були виявлені церебральні венозні дисгемії різного ступеня вираженості у формі ретроградного току по верхній орбітальній вені, асиметрії венозного відтоку по хребетних венозних сплетеннях. У 20 із 41 дитини за допомогою теплобачення були виявлені ознаки екстрацеребральної флебопатії у формі посилення теплового випромінювання в зоні поверхневих або перфорантних вен гомілок, ознаки помірної недостатності клапанного апарату. У 4 дітей виявлені ознаки розширення вен сім'яного канатика. У 13 дітей клінічно визначалася пастозність гомілок і лица, посилення венозного рисунка на шкірі скроневої області і грудної клітки. У 6 з 13 дітей були виявлені ознаки дизрафічного статусу: плоскостопість, грижі різної локалізації, тобто симптоми сполучно-тканинної недостатності. Таке дослідження підтверджує системне ураження вен (флебопатій), спадковий характер венозних дисгемій і необхідність проведення ранніх лікувально-профілактичних заходів [13, 37].

Отже, можна зробити висновок про існування багатьох патогенетичних механізмів виникнення венозної церебральної дисциркуляції. При цьому їх можна розподілити на дві основні групи – спадковообумовлені і набуті. Порушення венозної церебральної циркуляції у вагітних, на нашу думку, необхідно розглядати з декількох позицій, враховуючи спадкову схильність, зовнішні несприятливі чинники і безпосередньо саму вагітність як фізіологічний стан, що вимагає напруження всіх функціональних систем організму.

У клінічній картині церебральної венозної дисциркуляції превалюють характерні скарги: тупий головний біль, що посилюється під час напруження, роботи в нагнутому положенні та після сну; відчуття набрякlosti повік після сну; запаморочення; шум у голові та вухах; раннє прокидання; неефективність сну; денна сонливість; дратівливість; пригніченість та зміна настрою; загальна слабкість. У більш даваних випадках захво-

рювання з'являється розсіяна органічна неврологічна симптоматика у формі пожвавлення сухожилькових та периостальних рефлексів, анізорефлексії, симптому Марінеску–Радовічі, нестійкого симптому Бабінського, асиметрії носогубних складок, відхилення язика, окорухових порушень у формі ослаблення конвергенції. Характерні зміни невротичного характеру – дистальний гіпергідроз, тремор повік, тремор пальців витягнутих рук.

Залежно від клінічної картини А.В. Шемагонов (2007) виділяє такі клінічні форми венозної церебральної дисциркуляції:

1. Цефалгічна (проста).
2. Псевдотуморозна.
3. Неврозоподібна.
4. Мікрвогніщева (венозна енцефалопатія).

Стадії:

1. Субклінічна.
2. Функціональних порушень.
3. Енцефалопатія.

Варіанти перебігу:

1. Хронічний.
2. Епізодичний.
3. Ремітуючий.

Клінічна картина інтракраніального венозного застою недостатньо специфічна, в той же час його ознаки спостерігаються в традиційній клінічній практиці значно частіше, ніж розпізнаються [2, 30, 32]. Тому важливе місце в діагностиці венозної дисциркуляції набувають параклінічні методи дослідження, особливо функціональні. До них можна віднести офтальмоскопію, реоенцефалографію (РЕГ), ехо-енцефалоскопію (ехоЕС), транскраніальну доплерографію (ТКДГ), окулоплетизмографію, діастолічну венозну офтальмодинамометрію, дослідження кубітального і центрального венозного тиску, МРТ, рентгівську краніографію і ряд більш складних методів. Їх застосування дозволяє судити про функціональний стан венозної системи на різних рівнях, про стан тону венозних судин і наслідки порушень: підвищення внутрішньочерепного венозного й лікворного тиску, зміни швидкісних показників венозного кровотоку, зміни функціонального стану мозку внаслідок застійної гіпоксії, а також контролювати зміни досліджуваних показників на тлі різноманітних лікувальних заходів, спрямованих на венозну систему мозку [2, 14, 17, 30].

Аналізуючи літературу, можна сказати, що для діагностики венозної церебральної дисциркуляції у вагітних у даний час найбільш доцільно застосовувати такі інструментальні методики дослідження: РЕГ, ехоЕГ, офтальмоскопію, УЗДГ, ТКДГ та МРТ (у звичайному та ангіорежимі).

Багатофакторність порушень церебральної венозної гемодинаміки з досить характерними клінічними синдромами диктують необхідність під час проведення лікувальних заходів керуватися виявленою симптоматикою. Терапія хворих з венозною енцефалопатією має бути комплексною, раціональною, індивідуалізованою та залежати від провідного патологічного механізму порушень і мати мінімальну вираженість побічних ефектів [2, 3, 22, 27, 29]. У вагітних у I триместрі вказані чинники мають першочергове значення.

Оскільки порушення церебральної і центральної гемодинаміки тісно пов'язані і обтяжують один одного, то проведення профілактичних заходів, виявлення і лікування хворих із субклінічними та початковими проявами недостатності кровопостачання мозку мають дуже важливе значення. Свідченнями початкової форми недостатності, декомпенсації мозкового венозного кровообігу є частий головний біль, набрякlosti повік уранці, виражені венозні зміни на РЕГ [3, 8, 14, 32]. Тому симптоматична терапія, що передбачає лікування головного болю, вестибулярної і вегетативної дисфункції, порушень сну, стає необхідною. Ефективність лікування хворих з венозною енце-

фалопатією багато в чому залежить від терапії гострих захворювань мозку, що раціонально проводилась у минулому, первинної профілактики розвитку порушень мозкової венозної гемодинаміки, лікування повторних травм, перенесених загальносоматичних захворювань та інших чинників.

Незважаючи на те, що загальні питання лікувально-профілактичних заходів внутрішньомозкової венозної патології та її клінічного синдромокомплексу розроблялися ще в середині минулого століття, багато питань терапії таких хворих до теперішнього часу не вирішені.

У комплексній терапії хворих з венозною енцефалопатією особливе місце відводиться медикаментозному і фізіотерапевтичному лікуванню. На жаль, фармакотерапія венозної дисциркуляції залишається дискусійною і недостатньо розробленою. Більшість неврологів проводять посиндромне лікування, тобто медикаментозна терапія призначається залежно від вираженості порушень венозного відтоку і виявлених клінічних симптомів та синдрому, що превалує.

Безумовно, лікування хронічної венозної дисциркуляції передбачає перш за все усунення провідного етіологічного чинника, хоча це далеко не завжди можливо. Але основою фармакотерапії хронічної венозної дисциркуляції все ж таки є так звані церебральні венотоніки [32]. А.В. Шемагонов (2007) за силою церебрального венотонізуючого ефекту найбільш популярні сьогодні препарати із даною дією ранжирує в такому порядку (за зменшенням вираженості ефекту):

- еуфілін (теофілін), кофеїн;
- детралекс, танакан, інстенон, анавенол;
- кавінтон, вазобрал;
- аесцин, ескузан.

Для початку лікування хронічної венозної дисциркуляції в умовах стаціонару автор рекомендує таку схему терапії. У 1-шу добу вранці пацієнтові внутрішньовенно крапельно на 100–150 мл ізотонічного розчину натрію хлориду вводять 5–10 мл 2,4% розчину еуфіліну. Через 30–40 хв після початку інфузії оцінюють суб'єктивні відчуття пацієнта. Критерієм клінічної ефективності є зменшення вираженості головного болю, відтінку «тяжкості та шуму в голові». У 12.00 чи 13.00 пацієнт приймає перорально 0,15 г еуфіліну. З другого дня терапії приймають 0,15 г еуфіліну вранці і 0,15 г – удень. Терапія в такому режимі може продовжуватися близько 7–10 днів. Стійкий клінічний ефект з'являється зазвичай вже на 3–4-й день терапії. Проте після тижня прийому еуфіліну його венотонізуючий ефект знижується, що примушує вводити в схему терапії «м'якші», але з більш тривалою дією венотоніки. Згідно з даними деяких дослідників, теофілін можна використовувати під час вагітності, але слід намагатися створювати мінімальну терапевтичну концентрацію препарату в крові, щоб уникнути небажаних ефектів у матері та дитини [32].

Із венотоніків з пролонгованим ефектом добре зарекомендував себе детралекс, дія якого виявляється вже на 2-гу чи 3-тю добу прийому, навіть у разі монотерапії. Препарат призначають по 1 таблетці 2 рази на день. З урахуванням специфіки хронічної венозної дисциркуляції прийом краще призначити на вечірній і вранішній час [2, 3, 32].

Препарати на основі екстракту гінкго двулопастного (зокрема, танакан) вже давно застосовують для лікування хронічних порушень мозкового кровообігу. Його помірний венотонізуючий ефект поєднується з протиішемічним, антиоксидантним, вазопротекторним і мнемотропним ефектами [2, 17, 24].

Важливо зазначити, що вказівок на тератогенний ефект як детралексу, так і препаратів гінкго двулопастного немає, і призначення їх у звичайних дозах під час вагітності допустимо [33].

Оскільки порушення венозного відтоку призводять до вторинних порушень артеріального кровотоку з подальшим розвитком хронічної церебральної ішемії, у ряду хворих, особ-

ливо за наявності супутньої артеріальної гіпертензії, деякі автори патогенетично виправдовують застосування препарату кавінтон [10, 17, 32]. Однак треба звернути увагу на протипоказання до призначення кавінтону вагітним унаслідок можливого тератогенного його ефекту. Отже, використовувати кавінтон для лікування венозної церебральної дисциркуляції у вагітних не можна.

З урахуванням того, що хронічна венозна дисциркуляція в субклінічних і клінічно маніфестних формах часто спостерігається при головному болю напруження, в нормалізації венозного відтоку в таких випадках провідну роль грає усунення підвищеного тону перикраніальних м'язів. У звичайних умовах призначають міорелаксанти; препаратом вибору є толперизон (мідокалм) [18, 32]. Проте використовувати препарати зазначеного ряду під час вагітності показано лише у виключених ситуаціях, оскільки існує ризик їх тератогенного ефекту [33]. У даному випадку альтернативою є використання рефлексотерапевтичних методів, про що мова піде нижче.

На жаль, часто медикаментозне лікування і фізіотерапія призводять лише до тимчасового поліпшення стану хворого, зменшення симптомів внутрішньомозкової венозної гіпертензії [2, 27, 30].

Для нормалізації тону м'язів шиї та потилиці і покращання артеріального та венозного церебрального кровообігу у хворих із різного роду дисциркуляторною енцефалопатією добре зарекомендували себе методики, що базуються на рефлексотерапевтичних реакціях організму. У даних випадках ефективним є використання голкорексотерапії і як її різновиду – поверхневої аплікаційної терапії різнометалевими багатоголковими аплікаторами (аплікаторами Ляпко), а також вакуумної рефлексотерапії [11, 18, 20–22, 29].

Найважливішим положенням, що становить основу методу поверхневого множинного голковколівання, є вчення про точки та зони акупунктурного впливу на проекції ділянок найбільшої активності системи шкірно-органної взаємодії (зони Захар'їна–Геда, шкірно-сегментарно-вісцеральні рефлекси та ін.).

Помірне подразнення чутливих закінчень, зосереджених у певних точках шкіри, м'язів та інших тканин, нормалізує силу, рухливість і урівноваженість процесів збудження і гальмування в ЦНС. Воно не обмежується тільки областю тієї або іншої точки або нерва, а часто сприятливо впливає на органи, які віддалені від місця дії, і на організм людини в цілому. Механізми дії різнометалевих багатоголкових аплікаторів визначаються рефлексотерапевтичним, гальвано-електричним, гальвано-електрофорезом мікроелементів, електричними полями малої інтенсивності. Найбільш вивченими їх ефектами є знеболочальна, міорелаксуюча, імуномодулююча, спазмолітична, протизапальна та вегетостабілізуюча дія. Використання поверхневого множинного голковколівання різнометалевими багатоголковими аплікаторами у вагітних не протипоказано [21, 23].

Вакуумна рефлексотерапія є методом локального впливу на шкіру людини розрідженим повітрям. Механізми дії, що полягають в основі східних методів (голкутерапія, точковий масаж та ін.), стосуються і вакуум-терапії. Гуморальний фактор в механізмі дії даного методу має вирішальне значення. Під час механічного подразнення відповідних зон активізується обмін речовин (медіаторів, гормонів). Запускається складна рефлексотерапевтична реакція, в результаті якої змінюється збудливість нейронів мозку, стимулюється синтез біологічно активних речовин, завдяки чому блокуються не тільки больові відчуття, але й нейтралізується тривале гальмування та збудження різних центрів головного мозку, що керують певними функціями організму. Метод вакуумної рефлексотерапії можна використовувати під час вагітності (протипоказанням є лише вплив на ділянки живота та крижів) [18].



На підставі представленої літератури стає очевидним, що для лікування порушень венозної гемодинаміки застосовуються різні медикаментозні, фізіотерапевтичні та рефлексотерапевтичні засоби. Проте у зв'язку з наявністю різних недостатньо вивчених патогенетичних та патофізіологічних механізмів, а також поліморфністю клінічних проявів венозної енцефалопатії необхідні подальші пошуки ефективних засобів, що впливають на мозкову гемодинаміку і його венозну компоненту. Наведені проблеми особливо актуальні в діагностиці і лікуванні вагітних з венозною церебральною дисциркуляцією, оскільки в даній категорії хворих обмежені можливості фармакотерапії і багатьох фізіопроцедур. Це, у свою чергу, вимагає пошуку нових підходів до лікувальних заходів вагітних з церебральною венозною дисциркуляцією, які повинні базуватися на ефективності та безпечності як для жінок, так і для чутливого до різноманітних зовнішніх впливів плода [19, 23].

**Венозная энцефалопатия у беременных (обзор литературы)**  
**И.С. Зозуля, Н.М. Чермер**

Работа посвящена проблеме венозной церебральной дисциркуляции у беременных в I триместре гестации. Сделан обзор литературы относительно этиологии, патогенеза, клинической картины и возможных подходов к лечению указанной патологии. Показана актуальность и недостаточная изученность проблемы венозной церебральной дисциркуляции у беременных.

**Ключевые слова:** *церебральная венозная дисциркуляция, венозная энцефалопатия, беременность, обзор литературы.*

**Venous encephalopathy at pregnant (literature review)**  
**I.S. Zozula, N.M. Chemer**

The current work covers the question of venous cerebral circulation at pregnant of the first trimester of gestation. The literature review of etiology, pathogenesis, clinical presentation and possible treatment approach to the above problem was performed. The topicality and a lack of knowledge about venous cerebral circulation at pregnant has displayed.

**Key words:** *cerebral venous discirculation, venous encephalopathy, pregnancy, literature review.*

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Астапенко А.В. Этиологические факторы инсульта при беременности / А.В. Астапенко, И.А. Гончар // Мед. журнал. – 2006. – № 1. – С. 105–107.
2. Бабенков Н.В. Современные аспекты диагностики и лечения нарушения венозного кровообращения головного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 278 с.
3. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
4. Буршинов А.О. Неврологические осложнения беременности, родов и послеродового периода / А.О. Буршинов, В.А. Гусев. – Рязань, 1994. – 101 с.
5. Венозный тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика: Міждисциплінарні клінічні рекомендації. – К., 2011. – 63 с.
6. Гилязудинова З.Ш. Беременность и роды при заболеваниях центральной и периферической нервной системы: Практик. руководство. – Казань: Изд-во Казанского университета, 1988. – С. 5–33.

7. Гормональные контрацептивные средства как фактор риска ишемического инсульта у женщин молодого возраста / С.К. Евтушенко, М.Ф. Иванова, С.В. Налетов, И.С. Евтушенко // Международный неврол. журн. – 2008. – № 3 (19). – С. 30–34.
8. Гусев В.А., Деев А.С. Венозные энцефалопатии у беременных // Сов. мед. – 1982. – № 2. – С. 114–116.
9. Деев А.С. Этиология, клиника, диагностика и лечение церебрального псевдотуморозного синдрома у беременных и рожениц. – Рязань, 1990. – 20 с.
10. Дзяк Л.А. Инсульт у молодих пацієнтів / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // Здоровье Украины. – 2009. – № 5/1. – С. 12–15.
11. Довбня О.В. Метод лечебных банок / О.В. Довбня, Сю Хуэй // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення та подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні» (Київ, 6–7 жовт. 2006 р.). – К.: Віпол, 2006. – С. 218–219.
12. Евтушенко С.К. От этиологии и подвидов инсультов у лиц молодого возраста

к их эффективному лечению и профилактики // Актуальні напрямки в неврології: сьогодення та майбутнє: 12 міжнарод. конф., 25–28 квітня 2010 р.: тези док. – Суда, 2010. – С. 12–18.

13. Евтушенко С.К. Соединительнотканная дисплазия в неврологии и педиатрии / С. К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. – Донецк, 2009. – 486 с.
14. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 488 с.
15. Зозуля І.С. Мозковий інсульт в осіб молодого віку / І.С. Зозуля, В.М. Мардзвік // Міжнародний неврологічний журнал. – 2010. – № 5. – С. 7–17.
16. Зозуля І.С. Гормоны и мозг: [монография] / Под ред. И.С. Зозули. / И.С. Зозуля, В.И. Боброва, А.В. Грицай. – К.: Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2008. – 164 с.
17. Зозуля І.С. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему / І.С. Зозуля, О.П. Мошенська // Український медичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 67–73.
18. Коваленко О.Е. Використання вакуум-терапії в комплексному лікуванні вертебро-базиллярних розладів при шийному остеохондрозі / О.Е. Коваленко, Є.Л. Мачерет. // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2001. – Т. 10, кн. 3. – С. 89–94.
19. Луцкий И.С. Возможности и перспективы использования метода поверхностной многоигольчатой терапии в практической акупунктуре / И.С. Луцкий, Н.Г. Ляпко, А.Б. Чуков // Life with acupuncture (Abstract of Xth International Congress on Holistic Medicine, Riga, Latvia, 18–20 June 2004). – Riga. – P. 23.
20. Матяш Ю.О. Результаты комплексного лікування хворих з дисциркуляторною венозною енцефалопатією за даними реоенцефалографії // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення та подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні» (Київ, 6–7 жовт. 2006 р.). – К.: Віпол, 2006. – С. 106–109.
21. Мачерет Е.Л. Основы традиционной китайской медицины в рефлексотерапии / Мачерет Е.Л., Коркушко А.О. – К.: «ДІА», 2005. – 400 с.
22. Мачерет Е.Л. Застосування поверхневої рефлексотерапії при цефалгіях / Є.Л. Мачерет, Н.В. Ханенко, І.Л. Довгий, Т.П. Парнікоза // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення та подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні» (Київ, 6–7 жовт. 2006 р.). – К.: Віпол, 2006. – С. 125–127.
23. Мачерет Е.Л. Руководство по рефлексотерапии / Е.Л. Мачерет, І.С. Само-

сюк. – К.: Вища школа, 1989. – 479 с.

24. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. – К.: Гидромакс, 2007. – 168 с.
25. Мищенко Т.С. Эпидемиология мозговых инсультов в Украине // Инсульт и цереброваскулярные заболевания: Второй национальный конгресс, 3–5 ноября, 2010 г.: Материалы конгресса. – К., 2010. – С. 5–6.
26. Пересада О.А. Острая цереброваскулярная патология среди причин материнской смертности / О.А. Пересада, Т.Г. Антиперович, А.В. Астапенко // Медицинская панорама. – 2005. – № 3. – С. 25–26.
27. Рачин А.П. Фармакоэпидемиологические аспекты хронической головной боли / А.П. Рачин, Я.Б. Юдельсон // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 8. – С. 66–68.
28. Савельев В.С. Флебология / Под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
29. Савченко Е.П. Опыт применения аппликаторов Ляпко в практике семейного врача / Е.П. Савченко, А.Н. Злыднев, Н.Н. Шамраенко // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення рефлексотерапії в Україні і в світі» (Київ, 29–30 верес. 2010 р.). – К.: Віпол, 2010. – С. 168–170.
30. Холоденко М.И. Расстройства венозного кровообращения в мозгу. – М.: Медицина, 1963. – 228 с.
31. Черний В.И. Клинико-неврологические и морфологические критерии оценки степени церебральных повреждений у пациентов с преэклампсией и эклампсией // Международный невролог. журн. – 2009. – № 5 (27). – С. 56–59.
32. Шемагонов А.В. Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 5 (61). – С. 33–37.
33. Шефер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации: Пер. с нем. / К. Шефер, Х. Шпильман, К. Феттер. – М.: Логосфера, 2010. – 768 с.
34. Risk of Stroke in Women Exposed to Low-Dose Oral Contraceptives: A Critical Evaluation of Ilie Evidence / W.S. Chan, J. Ray, K. Wai et al. // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164 (7). – P. 741–747.
35. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S.M. Batis, Chair I.A. Creer I. Pabinger [et. al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 844–866.
36. Веденский А.Н. Варикозная болезнь. – Л.: Медицина, 1983. – 207.
37. Долгих Г.Б. Цереброваскулярные дистонии у детей (Клиническая и ультразвуковая диагностика). – Казань: Медицинская литература, 2007. – 256 с.

# Профилактика гестационной анемии у женщин в прегравидарный период и во время беременности

**Т.Г. Романенко**

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

**Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение комплекса витаминов и минералов (Эмфетал) в прегравидарный период и во время беременности у женщин группы высокого риска по развитию анемии и гестозов позволяет уменьшить вероятность перинатального риска; восполняет повышенную потребность беременной в витаминах и минералах; уменьшает риск возникновения угрозы прерывания, частоты и тяжести гестационной анемии и гестозов; нормализует функциональное состояние ФПК; положительно влияет на течение беременности, родов и состояние новорожденного.**

**Ключевые слова:** прегравидарная подготовка, беременность, гестационная анемия, гестоз, комплекс витаминов и минералов.

Изучение роли микроэлементов в организме человека занимает особое место. К этому вопросу впервые обратились в середине XIX в., когда была установлена роль йода в возникновении эндемического зоба. Затем была выявлена биологическая роль микроэлементов как факторов, оказывающих значительное влияние на ход и направленность обменных процессов. Оказалось, что микроэлементы обладают способностью вступать во взаимодействие с белками и образовывать с ними металлоорганические комплексы. В ряде случаев последние становятся настолько специфичными, что без микроэлементного компонента тот или иной химический регулятор теряет свою активность [1, 2].

Неадекватное поступление микроэлементов в организм человека способствует (в зависимости от степени их дефицита или избытка) или количественным физиологическим изменениям в пределах обычной регуляции, или значительным нарушениям метаболизма, или возникновению специфических болезней. Болезни и симптомы, обусловленные дефицитом, избытком или дисбалансом микроэлементов, называют микроэлементозами. Одним из основных признаков жизненной необходимости микроэлемента является его участие в специфической метаболической функции. Из 50 элементов, присутствующих в живом организме, 26 являются необходимыми для него. Микроэлементами названы 14 элементов, поскольку их концентрация в организме не превышает 0,01%. В число необходимых микроэлементов включены железо, медь, цинк, марганец, кобальт, селен, олово, молибден, никель, кремний, ванадий, хром, фтор, йод [3–5].

Наиболее известными примерами недостаточности одного микроэлемента являются: железodefицитная анемия; эндемический зоб; флюороз зубов, обусловленный избыточным потреблением фтора с питьевой водой; ослабление иммунитета, раннее появление хронических болезней [2, 3, 5].

При беременности недостаточность микроэлементов и витаминов проявляется в I триместре нарушением процессов плацентации, патологией эмбриона, гибелью его; во II и III триместрах – нарушением формирования и функционирования сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной систем у плода [6–8].

Принимая во внимание сложившуюся демографическую ситуацию в Украине, особое значение приобретает разработка активной подготовки женщины к планируемой беременности. Цель прегравидарной подготовки – выявление факторов риска развития акушерских осложнений, оптимизация защитно-приспособительных реакций гомеостаза, коррекция метаболических сдвигов у женщин [7, 8].

Рассматривая одну из задач для достижения цели – профилактику полигипомикроэлементозов, мы учитывали роль витаминов и микроэлементов, так как они наравне участвуют в метаболических процессах путем активирования ферментов, гормонов, витаминов и ряда белков. Беременность, даже при условии ее физиологического течения, сопровождается напряженностью всех видов обмена. Эти изменения возникают уже с I триместра беременности и нарастают по мере функциональной перестройки эндокринной системы [6, 7, 9].

Дисбаланс микроэлементного обмена тесно связан с активностью некоторых энзимов, витаминов и металлобиотиков (железо, кобальт, магний, медь, цинк), что негативно влияет на эритропоэз, снижает уровень общей иммунологической реактивности, способствует атрофическим изменениям слизистых оболочек, эпителия половых желез и росту инфекционных заболеваний. Наиболее значимые изменения происходят при развитии преэклампсии, когда нарушается и микроциркуляция в тканях, что приводит к развитию гипоксии, ацидозу и следовому растворению минеральной основы кости. У беременных с поздним гестозом нарушения обмена приводят к нарушению эластичности эритроцитов и реологических свойств крови, маточно-плацентарного кровообращения, формированию хронической плацентарной недостаточности, а сниженный уровень эстрогенов оказывает антикатаболическое действие на костную ткань, повышая активность остеокластов и уменьшая синтез белковой матрицы кости [9–11].

Беременность предрасполагает к возникновению железodefицитного состояния (ЖДС), поскольку в этот период происходит повышенное потребление железа, необходимого для развития плаценты и плода. Развитие анемии связано и с гормональной перестройкой организма беременной, развитием раннего гестоза, который сопровождается нарушением всасывания железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения. Основной причиной является прогрессирующий дефицит железа, связанный с его утилизацией на нужды фетоплацентарного комплекса и для увеличения массы циркулирующих эритроцитов.

Потребление железа в течение беременности увеличивается до 3,5–4 мг/сутки (в I триместре – на 0,6–0,8 мг/сутки; во II триместре – до 2,8–4 мг/сутки; в III триместре – до 10–12 мг/сутки). За весь гестационный период на кроветворение расходуется 500 мг железа; на потребности плода – 280–290 мг; на функционирование плаценты – 25–100 мг. Суммарная потребность в железе составляет 1020–1060 мг. К концу беременности неизбежно наступает обеднение организма матери железом – в

связи с депонированием его в фетоплацентарном комплексе – 450 мг (для обеспечения костномозгового кровотока), увеличением объема циркулирующей крови – около 500 мг, в послеродовой период в связи с физиологической кровопотерей во время родов – 150–200 мг и лактацией – 400 мг. Потери железа при каждой беременности, в родах и за время лактации составляют 1200–1400 мг, в итоге происходит обеднение депо железа на 50%. Для восстановления потраченного запаса железа женщине требуется не менее 2–3 лет. Течение беременности у женщин с анемией часто сопровождается целым рядом осложнений: акушерских (невынашивание, преэклампсия, плацентарная недостаточность, слабость родовой деятельности, кровотечения) и перинатальных (гипоксия плода, задержка его развития). Послеродовой период осложняется гнойно-воспалительными заболеваниями (у 14%) и гиполактацией (у 36%) [12–14].

Основное место в лечении железодефицитной анемии (ЖДА) беременных отводится железосодержащим препаратам, однако следует помнить и о синергичном участии микроэлементов меди и марганца в этиологии и патогенезе ЖДА. Для успешной терапии ЖДА необходимо учитывать особенности взаимодействия микроэлементов в живом организме. Усиленное поступление извне одного микроэлемента может повлечь целый ряд нарушений функций других взаимосвязанных микроэлементов. При ЖДА наблюдается дефицит железа, меди и марганца в плаценте, что свидетельствует о срыве процессов адаптации. Единственным безопасным способом коррекции является введение микроэлементов в комбинации. Даже здоровая беременность влечет за собой напряженность всех резервных компенсаторно-приспособительных механизмов организма. Дисбаланс минерального обмена отражается негативно прежде всего на системе мать–плацента–плод. Наличие анемии у женщин детородного возраста повышает риск патологии беременности, родов и развития плода [15–17].

Таким образом, применение лекарственных средств на основе поливитаминов и комплекса минералов может облегчить течение беременности, предупредить такие осложнения, как гестоз, гестационная анемия, плацентарная дисфункция, задержка развития плода и др.

**Цель настоящего исследования** – снижение частоты и тяжести гестационной анемии у женщин группы риска путем профилактического приема комплекса витаминов и микроэлементов в прегравидарный период и во время гестации.

Согласно рекомендациям МЗ Украины, показаниями для профилактического приема комплекса витаминов и минералов являются: периконцепционная профилактика; нормальное течение беременности; преждевременное прерывание беременности; преэклампсия; заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных; воспалительные заболевания почек у беременных; физиологическое течение послеродового периода [18].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено комплексное обследование 100 женщин в возрасте от 18 до 38 лет, которые наблюдались до беременности и были родоразрешены на базе КОЦОЗМиР, проживали в Киевской области и составляли группу риска по развитию анемии. Контрольную группу составили 50 беременных соматически здоровых, которые не планировали беременность.

Беременные были разделены на 2 группы. Наблюдаемым обеих групп было рекомендовано питание, сбалансированное по содержанию белков, жиров, углеводов и энергетической ценности, обогащенное свежими овощами и

фруктами. Во всех случаях осложнения беременности пациентки получали лечение по стандартной схеме. Женщины II группы в прегравидарный период (в течение месяца до планируемой беременности), с 4-й по 8-ю неделю и с 22-й по 26-ю неделю беременности получали во время еды по 2 таблетки в сутки препарата Эмфетал, производства «Кенди Фарма» компании World Medicine.

Сроки профилактического применения нашей методики были обусловлены результатами предыдущих исследований, которые показали, что основные акушерские осложнения (угроза прерывания, гестационная анемия, гестоз, плацентарная дисфункция) возникают именно с 26-й по 32-ю неделю беременности.

В комплекс проведенных исследований были включены клинико-лабораторные, эхографические, доплерометрические, кардиотокографические, эндокринологические, функциональные и статистические методы.

Группы больных были подобраны с соблюдением принципа рандомизации. Средний возраст женщин, уровень сопутствующей генитальной и соматической патологии были идентичными в обеих группах.

Состояние участниц исследования оценивалось по клинической картине течения процесса беременности, развитие анемии определялось по гематологическим показателям. С целью оценки гематологического статуса и обмена железа были использованы цитологические, биофизические и биохимические методы. Нарушения функции ФПК диагностировали на основании определения уровня гормонов в крови (Е2, Е3, Пг, ПЛ, Кр, ХГЧ), проведения плацентометрии и фетометрии (УЗИ), доплерометрии маточно-плацентарного и плодового кровотока; кардиотокографическое наблюдение осуществлялось с подсчетом интегрального показателя страдания плода (ПСР). Исследования проводили в 10–12 нед, в 28–32 нед и в 36–37 нед беременности.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об особенностях клинического течения гестационного периода. Так, в 1-й половине беременности нужно отметить увеличение частоты всех осложнений беременности у женщин I группы, а именно таких, как ранний гестоз (I группа – 12%; II группа – 8%), анемия (I группа – 32%; II группа – 16%), плацентарная недостаточность (I группа – 48%; II группа – 28%), угроза прерывания (I группа – 28%; II группа – 16%) и обострение соматической патологии (I группа – 16%; II группа – 12% соответственно).

Такая же закономерность была и после 20-й недели гестации. Так, у женщин I группы во 2-й половине гестации чаще была выявлена гестационная анемия (76%), угроза прерывания (56%), преэклампсия (52%), плацентарная недостаточность (48%), которая в большинстве случаев приводила к задержке развития плода. В сравнении с этим частота перечисленных осложнений во II группе была на порядок меньше.

В структуре гестационной анемии в I группе преобладала преимущественно анемия средней степени тяжести (47,4%) и тяжелая (28,9%) и преэклампсия чаще всего была средней степени тяжести и тяжелая (34,6% и 42,3%). В отличие от этого беременность женщин II группы чаще осложнялась анемией легкой и средней степени тяжести (50% и 40%) и легкой преэклампсией (56,3%).

Безусловно, описанные особенности течения беременности у женщин I группы непосредственно повлияли как на акушерские, так и на перинатальные исходы. Основными осложнениями в родах были: преждевременный разрыв



плодных оболочек (30% против 10%), аномалии родовой деятельности (16% против 6%), дистресс плода (38% против 8%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (4% при отсутствии этого показателя во II группе). В свою очередь, это привело к росту частоты оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения.

При оценке состояния ФПК в 38–40 нед компенсированные эхографические изменения встречались в 46% случаев; субкомпенсированные – в 22% и декомпенсированные – в 10% наблюдений.

Накануне родоразрешения нами были выявлены изменения маточно-плацентарно-плодового кровотока, что подтверждалось снижением коэффициента достоверности с 0,05 в 28–30 нед до 0,01 накануне родов. Эндокринологические нарушения усилились прогрессивным уменьшением уровня эстриола (до  $28,4 \pm 2,1$  нмоль/л;  $p < 0,01$ ) и увеличением уровня кортизола (до  $812,4 \pm 16,7$  нмоль/л;  $p < 0,01$ ), а также снижением уровня прогестерона (до  $499,4 \pm 11,6$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ) и плацентарного лактогена (до  $201,4 \pm 12,5$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, функциональное состояние ФПК у женщин I группы накануне родов характеризовалось выраженными гемодинамическими и эндокринологическими изменениями, в основном субкомпенсированного характера, а в ряде случаев и декомпенсированными изменениями, что приводило к увеличению частоты оперативного родоразрешения в этой группе.

При анализе патогенеза гестационной анемии среди основных причин повышенного гемолиза клеток красной крови важную роль играли качественная неполноценность эритроцитов, которые циркулируют в крови, и преждевременное их старение, на что указывало увеличение количества трансформированных и предгемолитических форм клеток при одновременном снижении содержания нормальных дискоцитов (рис. 1). Кроме того, полученные данные показали наличие дефектов в мембранах эритроцитов как по форме, так и по степени выраженности. Это говорит о необходимости разработки нового комплекса профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты гестационной анемии.

Основные клинические различия между I и II группами определялись после 20-й недели беременности. Так, благодаря применению комплекса витаминов и минералов Эмфетал в предгестационный период и в I триместре беременности удалось снизить частоту плацентарной недостаточности (с 52 до 28%); угрозы прерывания беременности (с 62 до 38%); преэклампсии (с 48 до 24%) и гестационной анемии (с 78 до 48% соответственно).

Очень показательным является и структура гестационной анемии у пациенток II группы, принимавших Эмфетал в рекомендованной дозировке. Если во II группе преобладала легкая и средняя по степени тяжести анемия (50% и 20,8% соответственно), то в I группе – средняя и тяжелая степень – 23,7% и 47,4% соответственно (рис. 2, 3).

Структурные изменения гестационной анемии являются наиболее информативными в плане эффективности проведенных нами лечебно-профилактических мероприятий.

Кроме того, важным является и уменьшение уровня преэклампсии (I группа – 48% и II группа – 24,0%) и изменение структуры ее тяжести (легкая: в I группе – 17,2% и во II – 8,3%; средняя: в I группе – 37% и во II – 66,7%; тяжелая: в I группе – 45,8% и во II – 8,3%), а также отсутствие эклампсии в группе беременных, которые применяли комплекс витаминов и микроэлементов.

Использование нами лечебно-профилактической методики с включением комплекса витаминов и минералов Эмфетал до планированной беременности и во время геста-

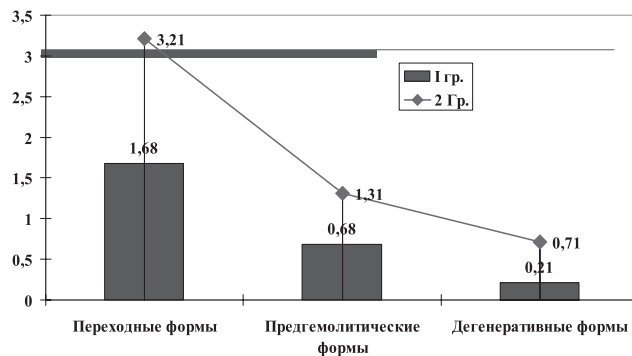


Рис. 1. Морфологические формы эритроцитов

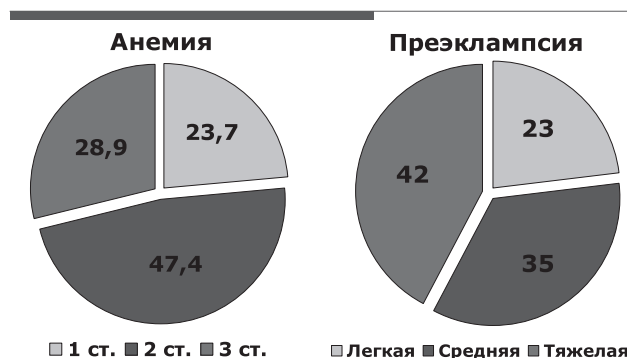


Рис. 2. Структура анемии и преэклампсии (I группа)

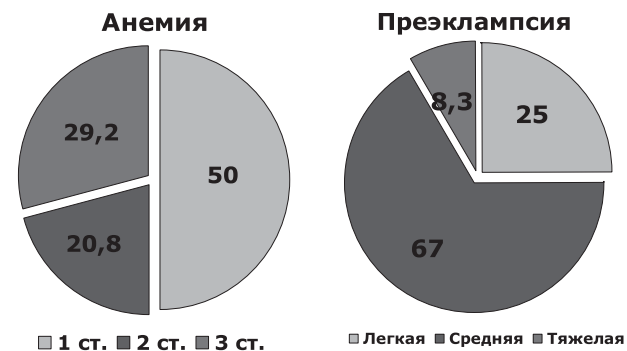


Рис. 3. Структура анемии и преэклампсии (II группа)

ции у жительниц Киевской области позволило снизить количество ранних гестозов в 1,5 раза, плацентарной дисфункции и преэклампсии – в 2 раза, гестационной анемии – в 1,6 раза, преждевременных родов – в 2 раза, преждевременного разрыва плодных оболочек – в 3 раза, дистресса плода – в 2,2 раза. Это позволило, по нашему мнению, в данной группе беременных снизить частоту абдоминального родоразрешения в 1,7 раза при отсутствии перинатальных потерь.

### ВЫВОДЫ

Как показали результаты проведенных исследований, применение комплекса витаминов и минералов (Эмфетал) в прегравидарный период и во время беременности у женщин группы риска по развитию анемии позволяет уменьшить вероятность перинатального риска; восполняет повышенную потребность беременной в витаминах и минералах; уменьшает риск возникновения угрозы прерывания беременности, гестационной анемии, гестозов; нормализует функциональное состояние ФПК; положительно влияет на течение беременности, родов и состояние новорожденного.

**Профілактика гестаційної анемії в жінок у прегравідарний період та під час вагітності**  
**Т.Г. Романенко**

Результати проведених досліджень свідчать, що застосування комплексу вітамінів та мінералів (Емфетал) в прегравідарний період та під час вагітності в жінок групи високого ризику щодо розвитку гестаційної анемії та гестозу дозволяє зменшити імовірність перинатального ризику; поповнює підвищену потребу вагітної у вітамінах та мінералах; зменшує ризик виникнення загрози переривання вагітності, частоту та тяжкість гестаційної анемії та гестозів; нормалізує функціональний стан ФПК; позитивно впливає на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонародженого.

**Ключові слова:** прегравідарна підготовка, вагітність, гестаційна анемія, гестоз, комплекс вітамінів та мінералів.

**Prevention of gestational anaemia of the pregravid period women and during pregnancy**  
**T.G. Romanenko**

Results of carried out experiments indicate that usage of vitamin and mineral complex (Emfetal) by women of anemia and gestational toxicosis progression high risk group during the pre-conceptional and pregnancy period permits to cut the likelihood of perinatal risk during the administration as part of pre-conceptional preparation; supplies pregnant women's increased vitamin and mineral need; decreases danger of miscarriage risk, frequency and severity of gestational anemia and gestational toxicosis risk; normalizes functional condition of fetoplacental complex; contributes to better gestation course, birth and condition of a newborn.

**Key words:** pregravid period, anemia and gestational toxicosis, vitamin and mineral complex.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины. Микро- и макроэлементы /Справочник. – Минск: Книжный Дом, 2002. – 445 с.  
2. Намазова Л.С., Зорян Е.В., Намазова О.С. Витаминотерапия в XXI веке – все за и против. – М., 2005. – 27 с.  
3. Кукес В.Г., Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической

фармакологии. – М.: Палея, 2001. – 489 с.  
4. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: Метод. рекомендации МР 2.3.1. 1915–04 (утверждены 02 июля 2004 года). – М., 2004.  
5. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. – М., 2000. – 174 с.  
6. Коденцева В.М, Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // Гинекология. – 2002. – № 4. – С. 7–12.  
7. Тютюнник В.Л., Якунина Н.А., Щетинина Н.С. Профилактика гиповитаминоза в акушерской практике // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 14. – С. 1315–1319.  
8. Жабченко И.А. Состояние кальций-фосфорного обмена и коррекция его нарушений при нормально протекающей и осложненной беременности (обзор литературы) //Здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 34–38.  
9. Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation // Ann. Rev. Nutr. – 2007. – V. 20. – P. 249–272.  
10. Black R.E. Micronutrients in pregnancy // Br. J. Nutr. – 2001. – V. 85 (2). – P. 193–197.  
11. Ashworth C.J., Antipas C. Micronutrient programming of development throughout gestation // Reproduction. – 2001. – V. 122. – P. 527–535.  
12. Сенчук А.Я., Задорожная Т.Д., Константинов К.К. Гистологические и ультраструктурные изменения плаценты у беременных с железодефицитной анемией при использовании препарата «Тотема» // Здоровье женщины. – 2006. – № 1. – С. 62–68.  
13. Фавье А. Железодефицитная анемия: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов // Перинатология та педіатрія. – 2008. – № 1. – С. 54–55.  
14. Клиническая оценка эффективности препарата «Феррамин-Вита» в лечении железодефицитной анемии беременных /В.Е. Дашкевич, А.Г. Цыпкун, Ю.В. Давыдова, О.В. Прядко // Здоровье женщины. – 2004. – № 3. – С. 44–46.  
15. Профилактика и лечение железодефицитных анемий гемоферром у беременных / В.П. Квашенко, И.Т. Говоруха, А.А. Железнов, В.В. Прилуцкий // Здоровье женщины. – 2005. – № 1. – С. 23–25.  
16. Песоцкая Л.А. О комплексном подходе к лечению железодефицитных анемий // Журн. практ. лікаря. – 2005. – № 1. – С. 34–37.  
17. Последствия железодефицита у беременных женщин / S. Hercberg, P. Galan, P. Preziosi, M. Aissa // Перрод. здоровье женщины. – 2005. – № 4. – С. 38–42.  
18. Накази МОЗ України № 620, № 417.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

**ПЛОД ЗАЩИЩАЕТ ОРГАНИЗМ МАТЕРИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ**

Вылечить сердечную недостаточность будущей матери удалось, используя стволовые клетки плода. Правда, пока речь идет только о мышах, но в будущем, по словам экспертов, технологию можно будет использовать и на людях.

Хина Чодри из Медицинской школы Маунт Синай вместе с коллегами скрестила обычных самок с генетически измененными самцами, вырабатывающими флуоресцентный протеин во всех клетках

тела. В результате половина плодов также вырабатывала данный протеин. Это позволило в теле матери выявлять ткани плода.

Затем у беременных мышей вызвали сердечный приступ, а по прошествии двух недель убили их, дабы посмотреть на состояние сердца. Ученые нашли флуоресцентные клетки в поврежденных тканях сердца, где они способствовали восстановлению, превратившись в новые клетки сердца, вклю-

чая кардиомиоциты и клетки кровеносных сосудов. По мнению специалистов, они зафиксировали эволюционный механизм в действии. То есть, плод обеспечивает себе выживание, поддерживая организм матери. В виду того, что клетки легко получить из плаценты и они почти никогда не вызывают иммунологических реакций, их теоретически можно применять для лечения сердца.

<http://medkarta.com>

# Застосування лактобацил у профілактиці рецидивуючого перебігу інфекцій сечової системи

Н. Степанова, Л. Лебідь, О. Романенко

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

У роботі проаналізовано ефективність перорального застосування лактобактерій (пробіотик Вагісан) у профілактиці рецидивуючих інфекцій сечової системи. Встановлено, що за своєю ефективністю Вагісан не поступається антибіотикопрофілактиці, достовірно знижує кількість рецидивів захворювання, але при цьому не має небажаних наслідків, притаманних антибіотикам, а тому є найбільш безпечним. Для остаточних висновків необхідні подальші дослідження на репрезентативній вибірці хворих з визначенням мікрофлори піхви в динаміці лікування.

**Ключові слова:** рецидивуючі інфекції сечової системи, профілактика, лактобацили.

Інфекції сечової системи (ІСС) є серйозною соціально-економічною проблемою охорони здоров'я як в Україні, так і в усьому світі. Майже 70% жінок репродуктивного віку принаймні хоч раз у житті мали епізод інфекції сечової системи, зумовлений дизурією, а в 40% з них щорічно спостерігається 1–3 рецидиви захворювання [7, 12]. За зведеними даними, на рецидивуючий перебіг ІСС страждає від 15 до 25% жінок. Під цим розуміють наявність 2 рецидивів захворювання протягом півроку або 3 та більше рецидивів протягом року [7]. Постійно зростаючі витрати на антибактеріальну терапію, поява полірезистентних штамів бактерій і, найбільш важливо як для пацієнтів, так і для лікарів, – незадовільний терапевтичний ефект зумовлюють необхідність пошуку альтернативних медичних рішень [7, 12].

За останні роки проведено кілька масштабних досліджень, які за принципами доказової медицини дають певні відповіді на питання профілактики ІСС. Основними підходами до протирецидивної терапії у молодих невагітних жінок на сьогодні є:

- антибактеріальний (застосування «половинних» доз антибіотиків щоденно);
- посткоїтальний (застосування «половинних» доз антибіотиків безпосередньо перед або після статевого акту);
- профілактика з використанням журавлиного соку (проантоціанідину А);
- імунологічна вакцинація (Uro-Vaxom®);
- застосування пробіотиків [7, 12].

Безперервна антибіотикопрофілактика «половинними» дозами до цього часу вважається найбільш ефективною у запобіганні ІСС. За даними Кохранівського систематичного огляду, а саме мета-аналізу 10 досліджень, об'єднаних оцінкою безперервної антибіотикопрофілактики проти плацебо, відносний ризик (ВР) розвитку рецидиву становить 0,15 (95% ДІ 0,08–0,28) на користь антибіотиків. Проте ВР розвитку побічних ефектів – 1,78 (95% ДІ 1,06–3) на користь плацебо. Основними побічними ефектами були: вагінальний і оральний кандидоз, шлунково-кишкові розлади, шкірний висип та нудота. Крім того, було показано, що після припинення антибактеріальної профілактики частота рецидивів не відрізнялась від плацебо: ВР – 0,82 (95% ДІ 0,44–1,53) [3].

Більш пізніші дослідження ставлять під сумнів ефективність і безпеку застосування антибіотикопрофілактики, принаймні в дітей, оскільки її використання призводить до поширення ІСС з резистентними мікроорганізмами, в той час як насправді не запобігає пошкодженню нирок [10]. Адже відомо, що антибіотики справляють імуносупресивну й цитотоксичну дію, зменшують продукцію антитіл, пригнічують імунореактивність макроорганізму, гальмують гуморальну відповідь та спричинюють дисбактеріоз [2].

Альтернативою антибіотикопрофілактиці до теперішнього часу вважається журавлина або її синтетична похідна (проантоціанідин), яка сприяє видаленню кишкової палички із сечової системи шляхом пригнічення адгезії бактерій на уроепітелії [5, 12]. Проте результати останніх мета-аналізів з цієї проблеми ставлять під сумнів ефективність цього профілактичного методу: автори не виявили жодної різниці між кількістю рецидивів протягом 6 міс у групах жінок, які отримували журавлину та плацебо [5, 8].

Іншим перспективним методом профілактики рецидивів ІСС є застосування пробіотиків, які містять *Lactobacillus* [4, 6, 13]. Адже за нормальних умов саме лактобацили є домінуючими бактеріями вагінальної флори, які мають антимікробні властивості та забезпечують «першу лінію оборони» проти інфекційних агентів [9]. Сучасна концепція їх застосування базується не тільки на підтримці низького рівня рН піхви та виробленні лактобацилами перексиду водню, що перешкоджає зростанню кишкової палички, але й на активізації Toll-подібних рецепторів, які забезпечують взаємозв'язок з набутим імунітетом через антиген-презентуючі клітини [4].

Існує чисельна кількість робіт щодо ефективності місцевого застосування лактобактерій у лікуванні вульвовагінозу [6]. Більш того, А.Е. Stapleton зі співавторами довели ефективність інтравагінальних пробіотичних супозиторіїв (Lactin-V), що містять *Lactobacillus crispatus*, у профілактиці рецидивів ІСС, але автори звертають увагу на необхідність подальших досліджень для остаточних висновків [13]. Ефективність застосування пероральних форм лактобактерій для профілактики рецидивів ІСС залишається нез'ясованою, перш за все, внаслідок відсутності до останнього часу клінічно-доступних форм препарату.

Нещодавно (2008 р.) в Україні був зареєстрований пероральний препарат Вагісан, виробництва «Ядран» (Хорватія). Вагісан містить два види лактобактерій здатних до розмноження, що доставляються до піхви протягом 2 тиж лікування. Одна капсула пробіотика містить живі бактерії *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ і *Lactobacillus reuteri* RC-14™ у загальній кількості не менше 1x10<sup>9</sup> КУО. Враховуючи це, нами була здійснена спроба мінімізувати кількість рецидивів ІСС шляхом перорального застосування лактобактерій.

**Метою** нашого дослідження було визначити ефективність пробіотика Вагісан у профілактиці рецидивуючого перебігу ІСС.



**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Під спостереженням перебувало 50 жінок репродуктивного віку (середній вік 26,9±15,6 року), хворих на хронічний неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 18 років і в середньому становила 8,2±5,9 року. Середня частота рецидивів протягом року становила 5,7±2,5.

Нозологічна діагностика ІСС базувалась на оцінці даних анамнезу, клініко-лабораторних проявів захворювання та результатів ультразвукового дослідження нирок. Усі жінки були оглянуті гінекологом.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність ознак загострення пієлонефриту (дизурія, підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у косто-вертебральному куті, лейкоцитурія, бактеріурія тощо) та часте рецидивування захворювання (понад 3 разів на рік).

Критеріями виключення були: відмова хворої від участі в дослідженні, вагітність та період лактації, цукровий діабет, сечокам'яна хвороба, ознаки обструкції сечової системи та/або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв.

Обстежених жінок було рандомізовано у 2 групи: I (n=35) – жінки, які отримували Вагісан, II (n=15) група – пацієнтки, в яких застосовували антибактеріальну профілактику «половинними» дозами.

Лікування жінок I групи здійснювалось таким чином: під час основного курсу антибактеріальної терапії відповідно до встановленої чутливості виявлених збудників призначали Вагісан по 1 капсулі 2 рази на добу за 2 год до або після прийому антибіотика. Після відміни антибактеріального засобу та підтвердження ерадикації мікроорганізмів Вагісан застосовували у такий самий спосіб 2 тиж кожного місяця протягом наступних 3 міс (2 тиж прийому, 2 тиж – перерва).

У II групі після основного курсу лікування пацієнтки отримували антибактеріальну профілактику (ципрофлоксацин 0,125 г, або цефалексин 0,25 г, або ко-тримаксозол 0,24 г) 5 днів на тиждень протягом 3 міс.

Жінки обох груп не відрізнялись між собою за віком ( $\chi^2=1,5$ ,  $p=0,22$ ), тривалістю захворювання ( $\chi^2=1,3$ ,  $p=0,20$ ) та кількістю рецидивів впродовж року ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,85$ ).

Ефективність застосування Вагісану порівняно з антибактеріальною профілактикою оцінювали через півроку спостереження за допомогою таблиці абсолютних частот.

Для статистичного аналізу використовували базу даних, яка формувалася за наявності рецидивів через півроку профілактичного лікування: у випадку розвитку рецидиву приймалася за «1», за умов його відсутності за «0».

За даними таблиці розраховували абсолютний ризик (АР) розвитку рецидивів у кожній групі, відносний ризик (ВР) розвитку рецидивів, зниження абсолютного ризику рецидиву та відношення шансів розвитку рецидивів у досліджуваній групі до шансів розвитку рецидивів у контрольній групі. Крім того, розраховували довірчий інтервал (ДІ) для всіх показників. Відмінності частот у групах оцінювали за допомогою критерію Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) за Пірсоном з поправкою Йетса [1].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Під час гінекологічного дослідження пацієнток обох груп виявлено такі патологічні зміни з боку органів малого таза: у 29 (83%) жінок I групи та у 12 (80%) II групи – хронічний сальпінгіт, у 9 (26%) пацієнток I групи та в 7 (37%) II групи – в поєднанні з оофоритом, у 20 (57%) пацієнток I групи та у 8 (53%) II групи – кольпіт, у 27 (77%) пацієнток I групи та у 10 (67%) II групи – цервіцит (рис. 1).

Таблиця абсолютних частот ознаки

Групи хворих за застосованим способом профілактики	Рецидив є	Рецидиву немає
Вагісан	A	B
Антибіотики	C	D

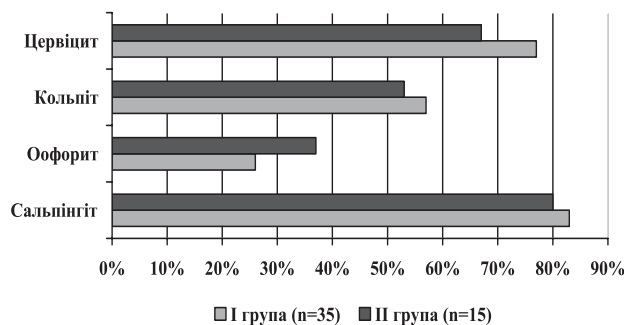


Рис. 1. Спектр гінекологічної патології в жінок з рецидивуючою ІСС

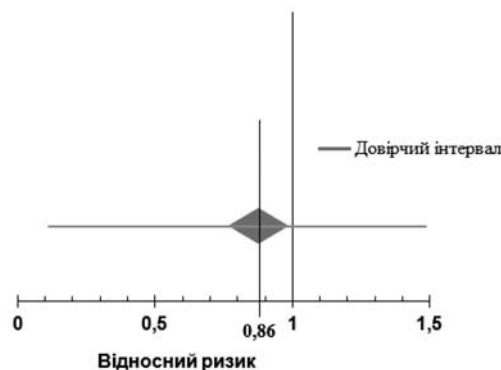


Рис. 2. Відносний ризик розвитку рецидивів на фоні профілактичної терапії хворих на ІСС

Застосування профілактичної терапії в обох групах достовірно знижувало кількість рецидивів. Так, до початку лікування середня кількість рецидивів у жінок I групи становила 5,6±2,5, після лікування – 0,057±0,23 ( $p<0,001$ ). Частота рецидивів у II групі в динаміці лікування становила 5,8±2,7 та 0,066±0,25 відповідно ( $p<0,001$ ).

У групі жінок, які отримували Вагісан, протягом 6 міс спостереження встановлено 2 рецидиви захворювання – АР=0,057% (95% ДІ: 0,01; 0,18). У жінок, які застосовували антибактеріальну профілактику впродовж 6 міс спостереження, визначено 1 рецидив – АР=0,066% (95% ДІ: 0,01; 0,29). Відносний ризик розвитку рецидиву становив 0,86 (95% ДІ: 0,084; 8,7) (рис. 2), зниження абсолютного ризику – 0,009 (95% ДІ: -0,1; 0,2).

Як подано на рис. 2, ВР розвитку рецидивів у разі застосування Вагісану порівняно з антибіотикопроділактикою менше 1. Крім того, ДІ містить у собі 1, що свідчить про однакову ефективність застосованих способів ( $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,89$ ).

Відношення шансів розвитку рецидивів у разі застосування Вагісану до розвитку рецидивів при використанні антибіотиків становить 0,85. Тобто імовірність розвитку рецидиву в групі жінок, які використовували Вагісан, така сама, як і за використання «половинних» доз антибіотиків (менш ніж 1 : 1).

За кількістю побічних дій пацієнтки не відрізнялись ( $\chi^2=2,01$ ;  $p=0,15$ ). Проте клінічно-значущі побічні явища (періодична нудота та диспепсичні явища, які не вимагали

# Вагісан

Перший в світі оральний пробіотик для нормалізації вагінальної мікрофлори

- виготовлений на основі унікальних штамів лактобактерій, виділених з уrogenітального тракту здорових жінок
- доведена клінічна ефективність у лікуванні вагінальних дисбіозів
- унікальна доза – кожна капсула містить не менше  $10^9$  КУО
- мінімум побічних ефектів
- низька частота рецидивів уrogenітальних інфекцій
- зручність використання – per os (1 капсула в день)



«Ядран» Хорватія. Представництво в Україні:

Київ, вул. Чигоріна, 18, оф. 314. Тел. (044) 494-02-23; [www.jadran.ru](http://www.jadran.ru). Реєстраційне свідоцтво МОЗ України: № UA/8231/01/02 від 04.09.08.

Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

Для фахівців

відміни антибіотика) зафіксовано у 2 пацієнок II групи, тоді як у пацієнок I групи побічних дій Вагісану не зафіксовано.

### ВИСНОВКИ

Отже, пероральне застосування лактобацил для профілактики рецидивуючого перебігу ІСС за своєю ефективністю не поступається антибіотикопротекції, достовірно знижує кількість рецидивів захворювання, але при цьому не має небажаних наслідків, притаманних антибіотикам (дисбактеріоз, імуносупресивна, цитотоксична дія тощо), а тому є найбільш безпечним. Для остаточних висновків необхідні подальші дослідження на репрезентативній вибірці хворих з визначенням мікрофлори піхви в динаміці лікування.

### Use of lactobacillus probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections N. Stepanova, L. Lebid, O. Romanenko

We analyzed the effectiveness of oral lactobacillus (probiotic Vagisan) for prevention of recurrent urinary tract infections. The use of oral probiotics is not inferior to antibiotic prophylaxis, significantly reduced the frequency of recurrence and has no side effects. For final conclusions it's necessary to have further research on a representative sample of patients with definition of vaginal microflora in dynamic treatment.

**Key words:** *lactobacillus probiotics, recurrent urinary tract infections.*

### ЛІТЕРАТУРА

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
2. Яровой С.К. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита / С.К. Яровой, В.А. Максимов, Н.А. Шиманский, Е.Н. Карева

- // Урология. – 2010. – № 2. – С. 21–27.
3. Albert X. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women / Albert X., Huertas I., Pereiry II., Sanfiliix J., Gosalbes V., Perrota C. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2004. – (3):CD001209.
4. Amdekar S. Probiotic therapy: immunomodulating approach toward urinary tract infection / Amdekar S., Singh V., Singh D.D. // *Curr Microbiol.* – 2011. – 63 (5). – P. 484–490.
5. Barbosa-Cesnik C. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial / Barbosa-Cesnik C., Brown M.B., Buxton M. [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2011. – 52. – P. 23.
6. Barrons R. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review / Barrons R., Tassone D. // *Clin Ther.* – 2008. – 30. – P. 453.
7. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et al.] // *European Association of Urology.* – 2010.
8. Jepson R.G. Cranberries for preventing urinary tract infections / Jepson R.G., Craig J.C. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – CD001321.
9. Kirjavainen P.V. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections / P.V. Kirjavainen, S. Pautler, M.L. Baroja [et al.] // *Clin Vaccine Immunol.* – 2009. – Vol. 16 (1). – P. 29–36.
10. Montini G. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? a multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial / Montini G., Rigon L., Zucchetta P. [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – 122(5). – P. 1064–1071.
11. Patrick H. Conway. Recurrent Urinary Tract Infections in Children. Risk Factors and Association With Prophylactic Antimicrobials / Patrick H. Conway, Avital Cnaan, Theoklis Zaoutis [et al.] // *JAMA.* – 2007. – 298 (2). – P. 179–186.
12. Shawn Dason. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women / Shawn Dason, Jeyapandy T. Dason, Anil Kapoor // *Can Urol Assoc J.* – 2011. – 5 (5). – P. 316–322.
13. Stapleton A.E. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection / Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL at al // *Clin Infect Dis.* – 2011. – № 52 (10). – P. 1212–1217.



# Антибактериальная терапия больных острым пиелонефритом беременных на современном этапе

М.И. Ухаль, О.М. Ухаль

Одесский национальный медицинский университет

Пиелонефрит занимает первое место в структуре экстрагенитальной патологии у беременных и родильниц – его частота достигает 10% и выше [1, 6]. При этом наиболее часто (около 80%) его атаки развиваются во II триместре (22–28 нед) беременности [3]. Острый пиелонефрит нередко является причиной ряда серьезных осложнений беременности и родов: анемии, гипертензии, преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, рождения детей с низкой массой тела [2, 3]. Важно также отметить, что попадающая в кровь беременной с острым пиелонефритом патогенная микрофлора проявляет высокую агрессивность в отношении почек плода, что может приводить к повышению перинатальной смертности в 3 раза [5]. Установлено [10], что наиболее значимыми возбудителями пиелонефрита у беременных являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (грамотрицательные палочки), из которых на долю *E. coli* приходится 75–85%, клебсиеллы и протей – 10–20%, синегнойной палочки – 7%, сравнительно реже встречаются грамположительные кокки – около 5% (стрептококки группы В, энтерококки, стафилококки).

Лечение острого пиелонефрита у беременных остается сложной задачей, поскольку терапия должна быть эффективной в отношении возбудителя и безопасной для плода. Риск возникновения патологических изменений в организме плода особенно велик в первые 8–10 нед беременности (период эмбриогенеза), поэтому лечение гестационного пиелонефрита следует проводить, принимая во внимание срок беременности [11]. Для этиотропного лечения пиелонефрита у беременных используются антибиотики [5, 11]. Согласно Рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций [9], для лечения неосложненных инфекций мочевых путей и острого пиелонефрита у беременных возможно применение следующих групп препаратов: аминопенициллины/VLI; цефалоспорины II–III поколения; фосфомицина трометамол.

Важно отметить, что в последнее время во многих странах при лечении острого пиелонефрита у беременных выявлен высокий уровень резистентности кишечной палочки к ампициллину, амоксициллину и котримоксазолу, в связи с чем при отсутствии эффекта от применения этих препаратов в первые 2–3 дня их необходимо заменить на цефалоспориновые препараты III поколения [4, 7]. При обострении хронического пиелонефрита у беременных или рецидиве острого цефалоспориновые антибиотики III–IV поколения необходимо назначать сразу [8].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности применения цефалоспоринового препарата III поколения Гепациф комби для лечения острого пиелонефрита у беременных во II и III триместрах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 22 беременных, больных острым пиелонефритом. Возраст больных колебался от 23 до 34 лет.

Диагноз пиелонефрита подтверждался на основании анализа клинических проявлений, данных объективного обследования, результатов лабораторного исследования мочи, посевов мочи на микрофлору и данных УЗИ почек и мочевыводящих путей.

При выборе Гепацифа комби фармацевтической Корпорации «Артериум» для лечения острого пиелонефрита у беременных исходили из особенностей фармакологических свойств этого препарата. Так, Гепациф комби (цефоперазон/сульбактам) является цефалоспорином III поколения, оказывающим бактерицидное действие практически на все основные возбудители острого пиелонефрита, в том числе продуцирующие β-лактамазу (*Staphylococcus aureus*, *St. epidermidis*, *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.). Имея в составе сульбактам, который предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами и проявляет выраженный синергизм с цефоперазоном, Гепациф комби является по сути препаратом выбора для лечения больных острым пиелонефритом беременных во II и III триместрах гестации. Это особенно актуально в условиях отсутствия эффекта от применения аминопенициллинов, а также при обострении хронического или рецидивах острого инфекционно-воспалительного процесса в почках и угрозе для жизни матери и плода. При этом, проникая частично через плаценту, Гепациф комби может также защищать почки плода от патогенной микрофлоры, которая неизбежно при остром пиелонефрите у матери с плацентарной кровью попадает к плоду и, проявляя высокую агрессивность (тропность) к почечной паренхиме плода, обуславливает, наряду с другими патогенетическими факторами, повышение в 3 раза перинатальной смертности [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все 22 наблюдавшиеся беременные в анамнезе имели различные инфекции мочевыводящих путей. Хронический пиелонефрит был у 12 (54,5%), гестационный при первой беременности – у 2 (9,1%), хронический цистит – у 6 (27,3%); у 6 (27,3%) острый воспалительный процесс в почках развивался повторно. При этом первая атака пиелонефрита отмечалась в I триместре в сроках беременности 12–18 нед, а повторная – во II или III триместре в сроки от 24 до 32 нед.

Первородящих было 14 (63,6%), повторнородящих – 8 (36,4%). Гинекологические заболевания воспалительного генеза до беременности отмечены у 4 женщин (18,2%); 3 пациентки (13,6%) в прошлом обследовались и лечились по поводу бесплодия. У 2 женщин (9,1%) в анамнезе выявлено привычное невынашивание. В структуре соматических заболеваний ожирение II степени отмечено у 3 женщин (13,6%), заболевания пищеварительного тракта – у 2 (9,15%), варикозная болезнь – у 3 (13,6%).

При лабораторном и бактериологическом исследовании мочи у всех 22 пациенток отмечалась умеренная про-

теинурия (среднее количество белка в моче  $0,58 \pm 0,21$  г/л). При бактериологическом исследовании мочи бактериурия в количестве  $10^5$  КОЕ и выше была у 19 больных, лейкоцитурия – у всех 22 женщин. При бактериологическом исследовании мочи на флору и определении чувствительности к антибиотикам выявлено наличие *E. coli* у 17 больных, протей – у 3 и *Enterococcus faecalis* – у 2.

Беременность у большинства женщин до развития острого пиелонефрита протекала без существенных осложнений.

По данным клинических проявлений, объективного обследования и УЗИ острый воспалительный процесс в правой почке диагностирован у 77,5% беременных, в левой – у 22,5%. У всех больных отмечались лихорадка, озноб, тошнота, рвота, боль в поясничной области. По данным клинических проявлений, длительности заболевания и результатам УЗИ острый серозный пиелонефрит диагностирован у 16 (72,7%), гнойный – у 6 (27,3%). Для купирования острого гнойно-воспалительного процесса в почках 3 из 6 больных кроме антибактериальной и патогенетической инфузионной терапии для дренирования почек производилась катетеризация и установка стентов почек. У 3 больных в связи с поздними сроками беременности (III триместр) дренирование почечных лоханок осуществлялось путем проведения перкутанной нефростомии.

Антибактериальная терапия Гепацифом комби проводилась путем двукратного внутривенного введения по 2 г препарата на протяжении 6–7 сут. Кроме антибактериального лечения больным проводилась инфузионная терапия: внутривенное введение от 200 до 400 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида, 200 мл 5% раствора глюкозы, а также 200 мл раствора Рингера.

Переносимость Гепацифа комби у всех больных была хорошей. У всех больных острый воспалительный процесс в почках удалось купировать. Уже на 3–4-й день от начала лечения у больных отмечена нормализация температуры тела, прекращение боли в поясничной области, появление аппетита. По данным УЗИ и доплерографии в эти сроки лечения уменьшался отек почек и паранефральной клетчатки, а также значительно улучшился почечный кровоток.

По окончании курса лечения Гепацифом комби в анализах мочи выявлялись следы белка, количество лейкоцитов колебалось в пределах 10–12 в поле зрения. В посевах мочи бактериальная микрофлора не выявлялась. Поддерживающий курс лечения продолжили до родоразрешения фитобактерицидным препаратом Уролесан Корпорации «Артериум» (по 1 капсуле 3 раза в сутки). При мониторинге гинекологами в процессе лечения Гепацифом комби состояния сердцебиения и шевеления плода существенных отклонений не выявлено.

У 16 из 22 беременных (72,7%) роды были физиологические в срок, дети родились без признаков гипотрофии. Остальным 6 больным в сроки беременности от 36 до 39 нед произведено кесарево сечение. Эти новорожденные также были без признаков гипотрофии.

Таким образом, исследование эффективности лечения пиелонефрита у беременных во II и III триместрах антибактериальным цефалоспориновым защищенным препаратом Гепацифом комби подтвердило высокую его эффективность и отсутствие побочных влияний на организм матери и плода.

## ВЫВОДЫ

1. Оптимизация антибактериальной терапии пиелонефрита у беременных является актуальной в связи с низкой эффективностью и антибиотикорезистентностью к традиционным пенициллин-производным препаратам грамотрицательной микрофлоры, преобладающей в генезе развития острого пиелонефрита у беременных.

2. Высокая эффективность Гепацифа комби при лечении больных острым гестационным пиелонефритом во II и III триместрах беременности является в настоящее время основанием для включения этого цефалоспоринового антибиотика как препарата выбора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Люлько А.В. Пиелонефрит. – К.: Здоров'я, 1989. – 270 с.
2. Никонов А.П. Инфекции мочевыводящих путей у беременных // Гинекология. – 2003. – № 5 (1).
3. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Капительный В.А. Инфекции мочевыводящих путей и беременность // Гинекология. – 2007. – № 9 (1).
4. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Ищенко А.И. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2006. – С. 20–24.
5. Сняжкова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 27 с.
6. Шехтман М.М. Заболевание почек и беременность. – М.: Медицина, 1980. – 184 с.
7. Berkovitch M. et al. // Br J Clin Pharmacol. – 2004. – V. 58 (3). – P. 298–302.
8. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. Of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin Infect Dis. – 2005. – V. 40. – P. 643–654. Infectious diseases society.
9. The management of urinary and male genital tract infections, European Association of Urology, 2007 edition.
10. Wright et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library // Canadian Family Physician. – 1993. – V. 48. – P. 58–60.
11. Zinner S.H. Management of urinary tract infections in pregnancy: A review with comments on single dose therapy // Chemotherapy. – 1990. – V. 36 (suppl. 1). – P. 50–52.

# Профілактика плацентарної дисфункції інфекційного генезу

Т.Г. Романенко, Т.М. Ігнатюк

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Представлені результати профілактики плацентарної дисфункції інфекційного генезу у вагітних з групи високого ризику щодо її розвитку. У результаті проведених досліджень встановлено, що формування і функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із високим ризиком розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу характеризується значним рівнем порушень функціонального стану плода, плаценти, кількості навколоплодових вод на тлі виражених гемодинамічних і ендокринологічних порушень. Протягом гестації стан мікробіоценозу статевих шляхів у цих вагітних характеризується прогресивним зниженням кількості лактобацил, біфідобактерій на фоні одночасного зростання рівня штамів стафілокока та інших патогенних мікроорганізмів (уреа- і мікоплазм, хламідій, ешерихій і протея). Використання запропонованої лікувально-профілактичної методики дозволяє знизити частоту плацентарної недостатності, затримки росту плода, загострення урогенітальної інфекції, бактеріального вагінозу.

**Ключеві слова:** плацентарна недостатність, інфекція та вагітність, ендокринна функція фетоплацентарного комплексу, мікробіоценоз статевих шляхів, утрожестан, мікожинакс, профілактика плацентарної недостатності.

У сучасному акушерстві та перинатології актуальними є питання, пов'язані з гестаційними ускладненнями, в основі яких лежать порушення фізіологічної взаємодії між материнським, плацентарним і плодовим компонентами фетоплацентарної системи [5, 7]. Розвиток плацентарної дисфункції (ПД), зумовлений морфофункціональними змінами в плаценті, супроводжується дистресом плода, затримкою його росту та розвитку і є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності (20% випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язано з патологією плаценти). Частота ПД коливається від 20 до 50% залежно від факторів, які обтяжують вагітність. Висока частота ПД зумовлена: зростанням соматичної та гінекологічної захворюваності в жінок репродуктивного віку; початковими порушеннями репродуктивної функції; зростанням кількості вагітних, які мають хронічні бактеріальні та вірусні інфекції [5]. Значну роль відіграють соціально-економічні фактори – урбанізація населення, збільшення техногенного навантаження, несприятливий вплив екологічних чинників, зниження рівня життя окремих груп населення, що є фоном для підвищення рівня захворюваності жінок [7].

Хронічна ПД має багатофакторну природу. Одним із етіологічних факторів її розвитку в сучасних умовах є інфекція. Згідно з даними літератури, частота ПД у вагітних з вірусною або бактеріальною інфекцією становить у середньому 50–60%. За даними В.І. Кулакова і В.Н. Серова, до групи ризику розвитку інфекційної патології у матері, плода та новонародженого віднесено 25% вагітних [3, 4].

Інфекційні захворювання посідають одне із перших місць у структурі перинатальної смертності, зумовлюючи за останні роки від 11 до 45% втрат плода. Мертвонародженість за наявності цієї патології досягає 17%. Перинатальна смертність у разі вагітності, ускладненої інфекцією, стано-

вить 7%. Тому вплив інфекції бактеріального та вірусного генезу на перебіг вагітності, стан плода та новонародженого на сучасному етапі має велику актуальність [1, 2, 4].

Усе викладене вище є чітким обґрунтуванням актуальності обраного наукового напрямку та є підставою до проведення цього наукового дослідження, яке дозволяє розв'язати важливу проблему сучасного акушерства.

**Мета** дослідження – зниження частоти ПД інфекційного генезу на підставі вивчення особливостей функціонального стану фетоплацентарного комплексу та мікробіоценозу статевих шляхів, а також розроблення і впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 150 пацієнток, із яких 100 жінок з високим ризиком розвитку ПД інфекційного генезу, що були розподілені на такі групи: I група – 50 жінок, що одержували лікування за запропонованою нами методикою; II група – 50 жінок, що одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи із застосуванням седативних препаратів, спазмолітиків, препаратів токолітичної дії (партусистен, алупент, гінепрал), вазоактивних препаратів (еуфілін, компламін, трентал), з використанням за показаннями антибактеріальних препаратів, а також комплексів вітамінів і мікроелементів. Корекцію гормональних порушень проводили адекватними дозами масляного розчину 1% або 2,5% прогестерону; широко використовували альфа-токоферол, призначалися засоби, що покращують реокоагуляційні властивості крові (реополіглокін, курантил) [5–7]. Контрольна група – 50 жінок, що народжували повторно, без акушерської і соматичної патології, які завагітніли самостійно і були розроджені через природні пологові шляхи.

До основних факторів ризику розвитку ПД інфекційного генезу ще до вагітності зараховували відповідно до останніх рекомендацій літератури [5], такі: наявність урогенітальної інфекції; хронічні запальні процеси нирок і репродуктивної системи; репродуктивні втрати в анамнезі інфекційного генезу.

Суть запропонованої нами лікувально-профілактичної методики полягає в тому, що вагітним із високим ризиком розвитку ПД інфекційного генезу (I група) з метою зменшення існуючих розладів ендокриної функції фетоплацентарного комплексу та для забезпечення повноцінного формування і функціонування фетоплацентарного комплексу призначали препарат утрожестан (200–400 мг/добу), а для корекції мікробіоценозу статевих шляхів – препарат мікожинакс (по 1 вагінальній таблетці 1 раз на добу). Курс запропонованого лікування за методикою становив 10–14 днів у терміни 10–12, 22–24 та 32–34 тиж гестації. Такі терміни було обрано з урахуванням особливостей ембріо- та плацентогенезу, етапів формування ФПК та загальноприйнятих критичних періодів гестації.

Для терапії у вагітних II групи нами було застосовано загальноприйнятую методику.

Ехографічні та доплерометричні дослідження були виконані на ультразвуковому апараті „Elegra”, Tochiba „SSH-140A” та „Siemens “Sonoline SL-250”. Визначали кількість і



тривалість дихальних рухів плода (ДРП); рухову активність плода (РАП); тонуус плода (ТП); структуру плаценти (СП); у якості одного з показників урахували ступінь зрілості плаценти (СЗП); об'єм навколоплодових вод (ОНВ). Отримані дані аналізували відповідно до шкали оцінки функціонального стану фетоплацентарної системи (Г.М. Савельєва та співавт., 2000). Допплерометричні дослідження кровообігу у функціональній системі мати–плацента–плід проводили на тому ж апараті, що дозволяє одержувати зображення досліджуваної судини з наступною реєстрацією доплерограм. Досліджували індекс резистентності (ІР) і систоло-діастолічне відношення (СДВ). Допплерометричні дослідження кровотоку виконували в артерії пуповини (АП), у правій і лівій маткових артеріях (МА), середній мозковій артерії плода (СМА). Ми використовували діагностичні критерії порушень кровообігу у функціональній системі мати–плацента–плід у III триместрі вагітності, запропоновані А.Н. Стрижаковим і співавторами (2000).

Оцінку реактивності серцево-судинної системи плода під час вагітності здійснювали за допомогою кардіотокографічних досліджень на фетальних моніторах Hewlett Packard "Series 50" та Biomedica "O.T.E. 2226". Визначали такі показники КТГ: базальну частоту серцебиття плода; стабільність базальної частоти серцебиття; акцелерації за кількістю щодо рухів плода і скорочень матки; акцелерації за видом; децелерації за кількістю і типом; децелерації за видом. Інтерпретацію отриманих даних проводили відповідно до шкали оцінки реактивності серцево-судинної системи плода (В.Н. Серов та співавт., 2000).

Вивчення ендокринологічного статусу включало визначення радіоімунологічним методом рівня естріолу, прогестерону, кортизолу, хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену (О.Г. Резніков, 2000).

Для діагностики вірусної інфекції (ЦМВ і РГГ) використовували методи імуноферментного аналізу (ІФА), полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імунофлюоресцентної мікроскопії. Для лабораторної діагностики ЦМВ і РГГ використовували експрес-метод з імуноферментною тест-системою та серологічні методи, які ґрунтуються на виявленні антигенів вірусу простого герпесу (С.С. Вашукова, 1997). Мікроскопічні методи дослідження включали світову та люмінесцентну мікроскопію одержаного матеріалу. З метою діагностики гонорейної, трихомонадної, хламідійної, мікоплазмової, уреоплазмової інфекції та визначення антибіотикочутливості виконували культуральні дослідження (Г.Н. Веденева та співавт., 1997).

Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2008) з використанням комп'ютера „Pentium-IV”. Достовірність відмінні пар середніх обчислювалася за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програм „Microsoft Excell 7.0”.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для адекватної оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) нами був використаний порівняльний методологічний підхід, що ґрунтується на визначенні плацентографічних, фотометричних, гемодинамічних і ендокринологічних показників у динаміці вагітності. Терміни обстеження вибрані з урахуванням рекомендацій ряду авторів [5, 7] про оптимальну оцінку порушень у системі мати–плацента–плід.

Отримані дані свідчать, що у 18–20 тиж вагітності відсутні суттєві відмінності між основними показниками функціонального стану плода. Це пояснюється низьким рівнем показників в обох групах. Аналогічна закономірність

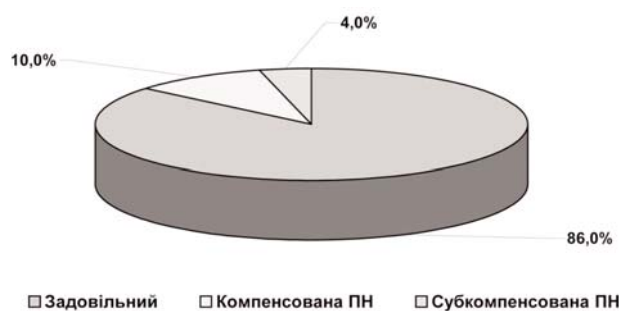


Рис. 1. Стан ФПК у 18–20 тиж у I групі (%)



Рис. 2. Стан ФПК у 28–30 тиж у I групі (%)

відзначена і при оцінці показників стану плаценти і навколоплодових вод.

У підсумковій оцінці стану ФПК (рис. 1) ехографічні ознаки задовільного стану ФПК були у 43 вагітних, яким проводилась профілактика ПД за запропонованою нами схемою (I група), що становить 86% випадків; компенсована ПН відзначена в 10% випадків, а субкомпенсована – відповідно в 4% спостережень. Розходження з показниками стану ФПК в II групі були відсутні ( $p > 0,05$ ) у цьому терміні вагітності.

Достовірні розходження в разі використання запропонованої методики були також відсутні і щодо основних гемодинамічних і ендокринологічних показників.

У 28–30 тиж гестації відмінності між групами мали більш виражений характер. У разі використання запропонованої нами методики вже в цей термін вагітності частота асиметричної форми затримки внутрішньоутробного розвитку плода була нижчою (I група – 8% і II – 22%), як і порушення серцевої діяльності плода (I група – 6% і II – 12%), порушення дихальної (I група – 10% і II – 20%) і рухової активності плода (I група – 8% і II – 18%), а також зміни його тонуусу (I група – 4% і II – 10% відповідно). Передчасне дозрівання плаценти спостерігалось в 4 випадках у вагітних I групи проти 9 випадків у вагітних II групи, що становить 8% проти 18% відповідно. Об'єм навколоплодових вод також мав істотні зміни. Зокрема, у вагітних I групи його зміни спостерігалися тільки в 10% випадків проти 26% у вагітних II групи.

Оцінюючи стан ФПК у досліджуваних групах у цей термін вагітності, треба відзначити, що частота всіх форм ПН була істотно нижчою в групі, де використовували запропоновану нами методику профілактики ПН інфекційного генезу (рис. 2).

Так, рівень задовільного стану ФПК у вагітних I групи після застосування розробленої нами профілактики ПН інфекційного генезу становив 68%, рівень компенсованої ПН зріс до 22%, субкомпенсованої – до 10%, а некомпенсована ПН не спостерігалася зовсім порівняно з показниками у вагітних II групи.

Гемодинамічні дослідження в системі мати–плацента–плід, проведені за допомогою ультразвукової доплерометрії в досліджуваних групах у терміні вагітності 28–30 тиж, продемонстрували наявність певних гемодинамічних змін у системі матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу в жінок I групи порівняно з жінками II групи.

Якщо в групі вагітних, що отримували розроблену нами профілактику інтраамніального інфікування, „кут-незалежні” індекси були дещо нижчими, ніж у вагітних контрольної групи ( $p > 0,05$ ), то у вагітних II групи, навпаки, спостерігалось підвищення ІР у матковій артерії та артерії пуповини. Слід зауважити, що і в I групі жінок, і в групі контролю в динаміці гестації відбувалось поступове зменшення периферійного судинного опору мікроvasкулярної системи плаценти, що супроводжувалося збільшенням плацентарної гемоперфузії та менш вираженим зниженням ІР в аорті плода порівняно з аналогічними показниками в матковій артерії та артерії пуповини. Суттєвих відмінностей показників кровотоку в середньомозковій артерії плода між групами не було, доплерометричні індекси в обох групах залишалися в межах фізіологічної норми.

Важливою діагностичною інформацією для оцінки ефективності застосованої нами методики, а також для оцінки метаболічної діяльності і гормональної активності ФПК слід вважати основні ендокринологічні показники. Згідно з отриманими результатами у вагітних жінок I групи спостерігалась відносна стабілізація гормонсинтетичної функції плаценти. У вагітних, що отримували лікування за розробленою нами схемою (I група), спостерігалось підвищення синтезу естріолу ( $93,4 \pm 2,3$  нмоль/л проти  $89,2 \pm 6,2$  нмоль/л) та прогестерону ( $653,2 \pm 10,4$  нмоль/л проти  $412,5 \pm 38,4$  нмоль/л) порівняно з вагітними II групи ( $p < 0,05$ ), а рівень кортизолу зменшився ( $659,1 \pm 15,5$  нмоль/л проти  $742,2 \pm 16,6$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). Наприкінці II триместру вагітності не було відмінностей у концентрації ПЛ, ХГ та  $E_2$  ( $p > 0,05$ ).

Напередодні розродження були діагностовані найбільш виражені відмінності між групами. Завдяки застосуванню розробленої нами методики частота асиметричної форми затримки розвитку плода була нижчою у 2,6 разу (I група – 10% і II – 26%), а рівень порушень серцевої діяльності (I група – 16% і II – 30%), дихальних рухів (I група – 12% і II – 20%), рухової активності (I група – 10% і II – 24%) і тонуусу плода (I група – 6% і II – 18%) були істотно нижче в пацієнток I групи. Треба зазначити, що в цій групі вагітних не було діагностовано жодного випадку декомпенсованого функціонального стану плода напередодні розродження, що, безперечно, підтверджує клінічну ефективність застосованої нами методики.

Згідно з отриманими даними показників стану дозрівання плаценти, що вказують також на ефективність розробленої нами схеми, треба зважити на зниження частоти передчасного дозрівання плаценти (I група – 12% проти II – 28%;  $p < 0,005$ ), поєднання виснаження або стовщення з випередженням дозрівання (I група – 4% проти II – 12%;  $p < 0,005$ ), а також на зміни об'єму навколоплодових вод (I група – 14% і II – 32%;  $p < 0,05$ ) у разі використання запропонованої методики.

Під час оцінювання загального стану ФПК напередодні розродження нами встановлено істотне зменшення всіх форм ПН.

Так, у I групі задовільний стан ФПК спостерігався в 62% вагітних, компенсована ПН – у 26%, субкомпенсована – у 12%, декомпенсована форма ПН не була виявлена. Це істотно відрізнялося від стану ФПК у вагітних II групи.

Підтвердженням цих результатів є гемодинамічні дослідження в 38–40 тиж вагітності. Як свідчать отримані

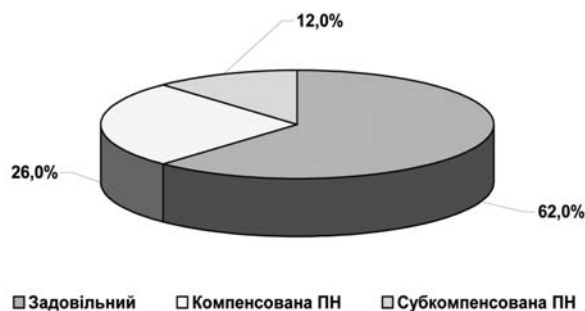


Рис. 3. Стан ФПК у 38–40 тиж у I групі (%)

дані, у I групі напередодні розродження спостерігалось поступове зниження ІР у матковій артерії ( $0,8 \pm 0,3$  проти  $2 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ), артерії пуповини ( $0,5 \pm 0,02$  проти  $0,9 \pm 0,01$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про збільшення плацентарної гемоперфузії і покращання функціонального стану ФПК.

Визначення гормональної регуляції ФПК напередодні розродження продемонструвало наявність відмінностей у функціональній спроможності гормональної регуляції плаценти між I та II групами. Так, у вагітних I групи гормональна спроможність ФПК демонструвала позитивні зміни, характерні для компенсованої гормонсинтетичної та метаболічної функції плаценти. Так, рівень ПГ у I групі становив  $602,5 \pm 14,6$  нмоль/л проти  $499,4 \pm 11,6$  нмоль/л у II групі ( $p < 0,01$ ); рівень Кр та  $E_2$  –  $532,4 \pm 16,8$  нмоль/л та  $42,2 \pm 3,1$  нмоль/л проти  $812,4 \pm 16,7$  нмоль/л та  $28,4 \pm 2,1$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Наявні відмінності між групами у всіх випадках були вірогідними.

Узагальнюючи дані функціональних та лабораторних методів дослідження, на підставі змін у функціональному стані ФПК та гормонсинтетичної функції плаценти запропонована нами методика дозволяє істотно знизити частоту різних форм ПН, що підтверджує клінічну її ефективність.

Результати проведених мікробіологічних досліджень у вагітних I групи порівняно з вагітними II групи у 18–20 тиж гестації свідчать, що в усіх досліджуваних вагітних переважали лактобацили (84% проти 78%), біфідобактерії (70% проти 60%) та молочнокислі стрептококи (54% проти 42%), але абсолютна та відносна кількість переважала у вагітних, яким була проведена профілактика за запропонованою нами схемою.

Підсумкова оцінка мікробіологічного та вірусологічного обстежень у досліджуваних нами вагітних у той самий термін гестації показала відсутність гострих форм основних показників TORCH-інфікування у вагітних, що отримували курс профілактики за нашою схемою (I група). У вагітних II групи, які лікувалися за загальноприйнятими критеріями, спостерігалися поодинокі випадки гострої форми хламідіозу (2%) та цитомегаловірусної інфекції (2%). Хронічне носійство TORCH-інфікування не відрізнялось у групах дослідження і становило: хламідіоз – 2% проти 8%; вірус герпесу – 4% проти 14%; цитомегаловірус – 4% проти 6% ( $p > 0,05$ ), що вказує на несуттєві відмінності між порівняними групами.

У термін вагітності 28–30 тиж (табл. 2) завдяки застосуванню розробленої методики, вдалося збільшити, порівняно з II групою, кількість лактобацил (I група – 76% і II – 52%); біфідобактерій (I група – 68% і II – 42%) і молочнокислих стрептококів (I група – 48% і II – 30%) при одночасному зниженні кількості штамів стафілокока (I група – 40% і II – 60%) і інших патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Крім того, незначно знизився рівень хронічного носійства в жінок I групи – хламідіозу (4% проти 12%), гер-

Таблиця 1

Стан мікробіоценозу піхви у 18–20 тиж (%)

Показник	Групи жінок		
	Контрольна група, n=50	I група, n=50	II група, n=50
Лактобацили	94	84	78
Біфідобактерії	76	70	60
Молочнокислі стрептококи	66	54	42
E.coli	-	2	8
Proteus vulgaris	-	4	14
Гриби роду Candida	4	6	16
Staphilococcus	26	30	42
Mycoplasma hominis	-	-	6
Ureaplasma urealiticum	-	-	4
Chlamidia thrachomatis	-	2	10

Таблиця 2

Стан мікробіоценозу піхви у 28–30 тиж (%)

Показник	Групи жінок		
	Контрольна група, n=50	I група, n=50	II група, n=50
Лактобацили	92	76	52
Біфідобактерії	74	68	42
Молочнокислі стрептококи	62	48	30
E.coli	-	-	10
Proteus vulgaris	-	-	18
Гриби роду Candida	-	6	20
Staphilococcus	30	40	60
Mycoplasma hominis	-	-	8
Ureaplasma urealiticum	-	-	8
Chlamidia thrachomatis	-	-	12

Таблиця 3

Стан мікробіоценозу піхви в 38–40 тиж (%)

Показник	Групи жінок		
	Контрольна група, n=50	I група, n=50	II група, n=50
Лактобацили	96	88	42
Біфідобактерії	80	74	36
Молочнокислі стрептококи	64	52	24
E.coli	-	2	10
Proteus vulgaris	-	4	18
Гриби роду Candida	-	6	18
Staphilococcus	40	58	84
Mycoplasma hominis	-	2	10
Ureaplasma urealiticum	-	4	10
Chlamidia thrachomatis	-	-	12

песвірусу (6% проти 16%), цитомегаловірусу (4% проти 12%;  $p > 0,05$ ).

Напередодні розродження ця закономірність зберігалась (табл. 3).

Так, у жінок I групи після застосування розробленої методики профілактики зросла абсолютна і відносна кількість ( $p < 0,05$ ) лактобацил (88% проти 42%), біфідобактерій (74% проти 36%) та молочнокислих стрептококів (52% проти

34%) на фоні одночасного зменшення кількості штамів стафілококів (58% проти 84%). Сумарна оцінка мікробіологічних та вірусологічних досліджень у цей термін гестації свідчить про переважання носійства основних показників TORCH-інфікування у вагітних II групи, яким проводилася профілактика за загальноприйнятою схемою.

Отримані результати мікробіологічних і вірусологічних досліджень вказують на позитивний вплив запропонованої



методики стосовно стану мікробіоценозу статевих шляхів і носійства основних видів TORCH-інфікування.

Отже, як показали результати проведених досліджень, розродження жінок із високим ризиком розвитку ПН інфекційного генезу супроводжується високою частотою перинатальної патології внаслідок значного рівня порушень у системі мати–плацента–плід, причому поєднаного генезу. З огляду на недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів нами запропонована нова методика профілактики та корекції плацентарної недостатності в жінок цієї групи. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і вірусологічні результати підтверджують високу ефективність цієї методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

### ВИСНОВКИ

Отже, узагальнюючи дані проведеного дослідження, встановлено, що основними факторами ризику розвитку ПН інфекційного генезу є наявність безплідності, хронічних запальних процесів геніталій, хронічної урогенітальної інфекції, хронічних запальних процесів сечовивідної системи, а також репродуктивні втрати інфекційного генезу – невиношування, передчасні або термінові пологи мертвим плодом. Формування і функціональний стан ФПК у вагітних із високим ризиком розвитку ПД інфекційного генезу характеризується значним рівнем порушень функціонального стану плода, плаценти, кількості навколоплодових вод на тлі виражених гемодинамічних і ендокринних порушень. Протягом гестації стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних із високим ризиком розвитку ПД інфекційного генезу характеризується прогресивним зниженням кількості лактобацил, біфідобактерій на фоні одночасного зростання рівня штамів стафілокока та інших мікроорганізмів (уреа- і мікоплазм, хламідій, ешерихій і протея). Використання запропонованої нами лікувально-профілактичної методики дозволяє знизити частоту плацентарної недостатності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, загострення урогенітальної інфекції під час вагітності та бактеріального вагінозу.

З метою зниження частоти розвитку плацентарної недостатності інфекційного генезу необхідно використовувати препарат утржестан та проводити корекцію мікробіоценозу статевих шляхів препаратом мікожинакс. Курс запропонованої методики становить 10–14 днів у терміни 10–16, 20–26 та 30–36 тиж гестації у поєднанні з антибактеріальною і протівірусною терапією (тільки за показаннями) під контролем основних функціональних і лабораторних методів дослідження.

### Профилактика плацентарной дисфункции инфекционного генеза

**Т.Г. Романенко, Т.Н. Игнатюк**

Представлены результаты профилактики плацентарной дисфункции инфекционного генеза у беременных группы высокого риска по ее развитию. В результате проведенных исследова-

ний установлено, что формирование и функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у беременных группы высокого риска по развитию плацентарной недостаточности инфекционного генеза характеризуется значительным уровнем нарушения функционального состояния плода, плаценты, количества околоплодных вод на фоне выраженных гемодинамических и эндокринологических нарушений. На протяжении гестационного процесса состояние микробиоценоза половых путей у этих беременных характеризуется прогрессивным снижением количества лактобацилл, бифидобактерий на фоне одновременного увеличения уровня штаммов стафилококка и других патогенных микроорганизмов (уреа- и микоплазм, хламидий, эшерихий, протея). Использование предложенной нами лечебно-профилактической методики позволяет снизить частоту плацентарной недостаточности, задержки роста плода, обострения урогенитальной инфекции, бактериального вагиноза.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, инфекция и беременность, эндокринная функция фетоплацентарного комплекса, микробиоценоз половых путей, утржестан, микोजनाкс, профилактика плацентарной недостаточности.

### Prophylaxis of placental dysfunction of infectious genesis

**T. Romanenko, T. Ignatuk**

The results of use of the Micogenaks and Utrogestan with the purpose of prophylaxis of placental dysfunction of infectious genesis for pregnant of group of high risk of its development are presented in the article. We have inspected 100 pregnant of group of high risk on development of placenta insufficiency and 50 practically healthy pregnant. It is set as a result of the conducted researches, that forming and functional state of fetoplacental complex for pregnant of group of high risk of placenta insufficiency caused by infection, characterized by the considerable level of violations of the functional state of foetus, placentas, amounts of amniotic fluid, on a background the expressed haemodynamic and endocrinology violations. During a gestational process the these pregnant have the state of microbiocenosis of genital tracts, characterized by the progressive decline of amount of lactobacterium, bifidobacterium on a background the simultaneous increase of stamms of staphylococcus and other pathological microorganisms (ureo- and mycoplasmas, chlamydia, escherichia, proteus). The use of offered medical and preventive methods allows to reduce frequency of placenta insufficiency, delay of height of feautres, acute urogenital infection, bacterial вагиноза.

**Key words:** placenta insufficiency, infection and pregnancy, endocrine function of fetoplacental complex, microbiocenosis of genital tracts, utrogestan, micogenaks, prophylaxis of placenta insufficiency.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. – Нижний Новгород: НГМА, 2009. – С. 416.
2. Анастасьева В.Г. Задержка внутриутробного развития плода. – Новосибирск, 2006. – 161 с.
3. Венцківський Б.М., Заболотна А.В., Зелінський О.О., Сенчук А.Я. Інфекція та вагітність. – ОКФА, Одеса БАГ, 2007. – С. 362.
4. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 287.
5. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. – М., 2004. – С. 455.
6. Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М. Перинатальные инфекции. – М.: МИА, 2005. – С. 317.
7. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – С. 159.

# Діагностика та лікування клімактеричного синдрому в жінок з артеріальною гіпертензією

О.В. Грабоус

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У статті відображено результати лікування клімактеричного синдрому у жінок з артеріальною гіпертензією. Спостереження проводилося за двома групами жінок. У I групі проводилася традиційна терапія, спрямована на зменшення розладів, пов'язаних з клімактеричним синдромом і артеріальною гіпертензією. У II групі проводилося лікування методом кисть-ступня (Су Джок) акупунктури. Була визначена висока ефективність лікування методом кисть-ступня (Су Джок) акупунктури.

**Ключові слова:** клімактеричний синдром, артеріальна гіпертензія, кисть-ступня (Су Джок) акупунктура.

Симптомокомплекс, що проявляється у формі нейроvegetативних, психоемоційних та обмінно-ендокринних порушень і розвивається у частини жінок у період згасання функції репродуктивної системи на тлі загальної вікової інволюції організму, описаний у літературних джерелах як клімактеричний синдром (КС).

Чисельність клінічних проявів клімактеричних порушень детермінована розташуванням естрогенних рецепторів у всіх органах і системах. Дефіцит естрогенів спричинює розбалансування функціонування структур гіпоталамуса і лімбічної системи, що зумовлює порушення, які є основою клінічної симптоматики КС [4].

Артеріальна гіпертензія в жінок менопаузального віку в 40–80% випадків поєднується з КС, який погіршує не тільки самопочуття жінок, але й клінічний перебіг захворювання [1, 5]. Отже, актуальною є необхідність та важливість удосконалення лікування жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з КС з метою зниження частоти ускладнень та смертності від серцево-судинних захворювань.

Ефективним методом лікування КС є замісна гормональна терапія (ЗГТ). Однак у зв'язку з наявністю протипоказань щодо призначення ЗГТ та виявленими в останні роки негативними побічними ефектами [7] продовжуються пошуки нових, альтернативних ЗГТ методів лікування.

Одним із альтернативних методів гармонізуючого впливу на ядра гіпоталамуса і лімбічної системи є рефлексотерапія. Акупунктура, збільшуючи активність β-ендорфіну в гіпоталамусі, зменшує приливи [6]. На даний час усі питання КС не можна вважати цілком вирішеними, що свідчить про актуальність обраного наукового завдання.

**Метою** даного дослідження є надання оцінки діагностичної і терапевтичної значимості застосування методу кисть-ступня (Су Джок) акупунктури (КССДА) при КС у жінок з АГ, а також розроблення алгоритму оптимальної терапевтичної корекції цієї патології за допомогою даного методу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під динамічним спостереженням перебувала 81 жінка віком 45–60 років з АГ I ступеня (м'яка) і проявами КС.

У I групу (група контролю, n=30) були включені жінки з КС і АГ, яким проводили лікування комплексом негормональної медикаментозної терапії (КМНТ), у II групі (група дослідження, n=51) були жінки з такою самою патологією, яким проводили лікування зі застосуванням методу КССДА.

У дослідження не були включені жінки з тяжкою супутньою патологією, що вимагає постійної або тривалої терапії, ефекти якої могли б вплинути на результати дослідження.

Групи були рандомізовані за основними показниками. Це дало можливість проведення подальших порівняльних досліджень.

З метою розмежування і об'єктивізації ступенів тяжкості задля подальшого поглибленого клінічного дослідження КС у жінок з АГ та визначення динаміки розвитку ранніх перименопаузальних порушень у процесі діагностики та лікування використовували аналітичні, клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні методи дослідження. Такі дослідження проводили до, після лікування та через 12 міс від початку лікування.

Задля профілактики виникнення симптомів у разі патологічного клімаксу нами рекомендовано збалансоване рівномірне фізичне навантаження, обмеження або заборону паління, вживання алкоголю, гарячого пиття, їжі зі спеціями та їжі, що містить гістамін, бета-фенілетиламін, тирамін і нітрити, а також кофеїн [10].

Рекомендовано вживання продуктів, багатих на вітаміни А, С, Е і групи В та застосування у зимово-весняний період полівітамінних препаратів, які забезпечують організм вітамінними компонентами та мікроелементами, що справляють антиоксидантний та антистресовий вплив, покращують процеси тканинного дихання та метаболізму клітин [2].

Схема КНМТ включала магне В6 (470 мг магнію лактату дегідрату, 5 мг піридоксину гідрохлориду – В6) по 1 таблетці тричі на добу протягом 30 днів, повторний курс – через 6 міс та аевіт (ретинолу пальмітату 100 000 МО, α-токоферолу ацетату 0,1 г) по 1 капсулі 1 раз на день протягом 40 днів, повторний курс – через 6 міс.

З метою зниження АТ у жінок з групи контролю застосували еналаприл по 5 мг 1 раз на добу постійно під контролем АТ [3].

Хворим, яким проводили лікування із застосуванням КССДА, заздалегідь проводили акупунпресурну діагностику з використанням діагностичної палички (зонда) зі сферичною робочою поверхнею площею 1,5–2 мм<sup>2</sup> [8].

Активні точки відповідності знаходили у проекції акупунктурних точок X-1, X-2, X-3, X-4, X-5, G-2, G-26', D-14, D-14', D-15, D-15'. Постановку голок у точки здійснювали за допомогою ударного ін'єктора. Голку вводили у точки I-11 (седатація), H-10 (стимуляція), D-3 (седатація) та Y-36 (седатація) [9].

Лікування методом Су Джок-терапії проводили 2 рази на тиждень. Курс лікування – 10 сеансів. Тривалість сеансу – 30 хв. Перед введенням мікроголок для одноразового використання (виробник Wujiang City Cloud & Dragon Medical Device Co., Ltd., Chana) шкіру обробляли 70° етиловим спиртом.

Лікування здійснювали відповідно до канонів Су Джок-терапії. Алгоритмом лікування була п'ятиступінчаста система постановки акупунктурних голок. Стимулювалися зони відповідності головного та спинного мозку, гіпофіза, шишкоподібної, щитоподібної, підшлункової залоз, наднирників, яєчників та матки. Одночасно проводили посиндромне КССДА лікування.

Одержані цифрові результати оброблялися за методом варіаційної статистики.

Формування і редагування первинної бази досліджених результатів проведено на персональному комп'ютері "Pentium 4 Mobile PC" у середовищі "Windows XP Professional" пакетом "Microsoft Excel". Статистичну обробку отриманих даних проводили у програмі "Statistica 6.0" (Statsoft Inc., США). Достовірність показників визначалася за допомогою t-критерію Стьюдента, заснованого на припущенні, що порівнювані вибірки належать до нормальних розподілів. У разі непараметричного розподілу показників використовували тести Вілкоксона. При статистичній оцінці даних орієнтувалися на рівень значень відмінностей  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать дані дослідження, масово-ростовий коефіцієнт відповідав нормі в 76% жінок. Надмірна маса тіла була у 24% жінок. Ожиріння характеризувалося рівномірним відкладенням підшкірно-жирової клітковини по всьому тілу, але в разі надмірної маси тіла відзначалося переважання підшкірно-жирової клітковини у ділянках живота, стегон, верхньої половини тулуба за типом андройдного ожиріння. У всіх обстежених нами жінок був типово жіночий фенотип.

У процесі дослідження для більшої об'єктивізації даних частоти і тяжкості КС у жінок з АГ ми порівнювали динаміку середніх показників індексу Купермана (ІК).

У групі контролю спостерігали зменшення ІК з  $21,67 \pm 5,93$  до  $18,53 \pm 5,76$  бала ( $p < 0,05$ ) з тенденцією до незначного його зменшення через 12 міс від початку лікування порівняно зі станом до лікування (з  $21,67 \pm 5,93$  до  $16,77 \pm 5,28$  бала;  $p < 0,05$ ).

Після лікування із застосуванням методу КССДА, навпаки, виявлено суттєве зменшення ІК (з  $20,08 \pm 6,97$  до  $5,49 \pm 4,34$  бала;  $p < 0,05$ ). Таке зменшення зберігалася через 12 міс від початку лікування порівняно зі станом до лікування, а саме: від  $20,08 \pm 6,97$  до  $6,43 \pm 4,36$  бала ( $p < 0,05$ ).

Наведені дані свідчать про значний позитивний вплив КССДА на стан клінічних проявів КС у жінок II групи порівняно з групою контролю.

У процесі дослідження, застосовуючи квантифікаційну шкалу менопаузального індексу (МПІ) у модифікації Е.В. Уварової та В.П. Сметник, ми виділили клінічні варіанти КС і провели аналіз динаміки середніх показників МПІ відносно нейровегетативних, психоемоційних та обмінно-ендокринних розладів та частоти і ступеня їх вираженості в результаті лікування.

Дані результатів аналізу середніх показників модифікаційного менопаузального індексу (ММІ) відносно нейровегетативних розладів у жінок групи контролю показали достатньо високу інтенсивність цих порушень після лікування (з  $19,53 \pm 5,84$  до  $17,47 \pm 5,34$  бала;  $p < 0,05$ ) та незначне достовірне зменшення ММІ ( $15,77 \pm 4,91$  бала;  $p < 0,05$ ) через 12 міс від початку лікування.

Інша картина в жінок, що лікувалися із застосуванням методу КССДА.

Так, після лікування КССДА (II група) спостерігали тенденцію до зменшення ММІ з  $18,90 \pm 6,51$  до  $5,80 \pm 3,53$  бала ( $p < 0,05$ ) та до  $6,33 \pm 3,53$  ( $p < 0,05$ ) через 12 міс від початку лікування.

Вивчення структури, ступеня вираженості і частоти проявів окремих нейровегетативних симптомів у процесі дослідження підтвердило ефективність лікувального впливу методу КССДА порівняно з даними результатів у групі контролю.

Як видно з даних обстеження, нейровегетативні прояви в

жінок, що лікувалися із застосуванням методу КССДА, у разі порівняння до та після лікування показали тенденцію до значного покращання. Так, у II групі після лікування спостерігали тенденцію до зниження частоти таких симптомів, як підвищена збудливість (від 92,16 до 56,86%;  $p < 0,05$ ), приливи (від 78,43 до 25,49%;  $p < 0,05$ ), головний біль (від 90,2 до 33,33%;  $p < 0,05$ ), вестибулопатії (від 78,43 до 35,29%;  $p < 0,05$ ), напади серцебиття (від 86,27 до 39,22%;  $p < 0,05$ ), сухість шкіри (від 76,47 до 60,78%;  $p < 0,05$ ), сонливість (від 76,47 до 31,37%;  $p < 0,05$ ), порушення сну (від 72,55 до 35,29%;  $p < 0,05$ ), підвищення АТ (від 100 до 13,73%;  $p < 0,05$ ), пітливість (від 58,82 до 9,8%;  $p < 0,05$ ), симпатоадреналові кризи (від 56,86 до 21,57%;  $p < 0,05$ ). Через 12 міс від початку лікування така тенденція зберігалася.

Менш ефективним було лікування в групі контролю. У I групі після лікування спостерігали тенденцію до зниження частоти таких симптомів, як підвищена збудливість (від 96,67 до 93,33%;  $p < 0,05$ ), приливи (від 86,67 до 83,33%;  $p < 0,05$ ), головний біль (від 86,67 до 76,67%;  $p < 0,05$ ), вестибулопатії (від 86,67 до 80,0%;  $p < 0,05$ ), напади серцебиття (від 83,33 до 80%;  $p < 0,05$ ), сонливість (від 80 до 70%;  $p < 0,05$ ), порушення сну (від 76,67 до 73,33%;  $p < 0,05$ ), підвищення АТ (від 100 до 46,67%;  $p < 0,05$ ), пітливість (від 73,33 до 70%;  $p < 0,05$ ), симпатоадреналові кризи (від 50 до 40%;  $p < 0,05$ ). Через 12 міс від початку лікування така тенденція зберігалася.

На підставі аналізу середніх показників ММІ щодо психоемоційних розладів виявлена виражена тенденція до їх зниження у результаті застосування методу КССДА. Після лікування із застосуванням методу КССДА спостерігали достовірне зменшення середніх показників ММІ щодо психопатологічних порушень, визначених на початку дослідження (з  $8,9 \pm 3,1$  до  $3,04 \pm 2,21$  бала;  $p < 0,05$ ). Така ж тенденція зберігалася і через 12 міс – достовірне зменшення середніх показників ММІ щодо психоемоційних порушень до початку лікування з  $8,9 \pm 3,1$  до  $3,22 \pm 2,17$  бала ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що позитивний ефект після КССДА зберігався впродовж усього періоду дослідження (довготривалість ефекту). Дані середніх показників ММІ у групі контролю після лікування суттєво не відрізнялись від результатів, одержаних до початку лікування. Спостерігали лише незначне зменшення інтенсивності психоемоційних розладів (з  $9 \pm 3,07$  до  $8,23 \pm 2,61$  бала;  $p < 0,05$ ). Така ж тенденція зберігалася через 12 міс від початку лікування (з  $9 \pm 3,07$  до  $7,37 \pm 2,62$  бала;  $p < 0,05$ ).

Ми аналізували частоту, структуру проявів та ступінь вираженості психоемоційних симптомів.

Жінки після лікування із застосуванням методу КССДА відзначили значне покращання, частота психоемоційних проявів у них суттєво зменшилась. Так, після лікування виявлено тенденцію до зниження частоти таких симптомів: зниження працездатності (від 90,2 до 66,67%;  $p < 0,05$ ), неухважність (від 84,31 до 31,37%;  $p < 0,05$ ), дратівливість (від 84,31 до 43,14%;  $p < 0,05$ ), нав'язливі думки, стани та дії (від 88,24 до 31,37%;  $p < 0,05$ ), розлади апетиту (від 66,67 до 15,69%;  $p < 0,05$ ), переважаючий настрій (від 96,08 до 43,14%;  $p < 0,05$ ), порушення лібідо (від 66,67 до 45,10%;  $p < 0,05$ ). Через 12 міс від початку лікування тенденція ефективності зберігалася.

У той же час у жінок групи контролю виявили такі результати: зниження працездатності (від 93,33 до 90%;  $p < 0,05$ ), неухважність (від 80 до 76,67%;  $p < 0,05$ ), дратівливість (від 86,67 до 83,33%;  $p < 0,05$ ), нав'язливі думки, стани та дії (від 90 до 83,33%;  $p < 0,05$ ), розлади апетиту (від 73,33 до 60%;  $p < 0,05$ ), переважаючий настрій (від 93,33 до 83,33%;  $p < 0,05$ ). Через 12 міс від початку лікування тенденція ефективності зберігалася.

Аналіз середніх показників ММІ щодо обмінно-ендокринних розладів у I групі на початку дослідження свідчить,



що рівень згаданих порушень після КНМТ становив  $3,83 \pm 2,35$  бала ( $p < 0,05$ ), що відповідає легкому ступеню вираженості цих симптомів. Із зростанням тривалості КНМТ через 12 міс спостерігали незначне зменшення інтенсивності обмінно-ендокринних розладів до  $3,5 \pm 1,81$  бала ( $p < 0,05$ ).

У той же час у II групі жінок результати, порівняно з показниками до початку лікування, були кращі. Так, після лікування спостерігалась тенденція до зменшення середніх показників ММІ з  $3,92 \pm 2,23$  до  $2,49 \pm 2,09$  бала ( $p < 0,05$ ). Через 12 міс від початку дослідження спостерігали достовірно нижчі середні показники ММІ щодо обмінно-ендокринних порушень –  $2,59 \pm 2,09$  бала ( $p < 0,05$ ).

Нами проведено аналіз частоти і структури окремих клінічних проявів обмінно-ендокринних порушень при КС у жінок з АГ.

Після лікування в II групі спостерігали тенденцію до зниження частоти болю в м'язах та суглобах від 86,27 до 58,82% ( $p < 0,05$ ), близькі за значенням показники зберігалися і через 12 міс від початку лікування (64,71%;  $p < 0,05$ ); спраги – від 39,22 до 25,49% ( $p < 0,05$ ) та зберігалося і через 12 міс від початку лікування – 29,41% ( $p < 0,05$ ).

У I групі відзначалося незначне покращання щодо зниження частоти болю в м'язах та суглобах (від 90 до 83,33%;  $p < 0,05$ ), яке зберігалося і через 12 міс від початку лікування – 80% ( $p < 0,05$ ); спраги (від 43,33 до 33,33%;  $p < 0,05$ ), що зберігалося і через 12 міс від початку лікування – 30% ( $p < 0,05$ ).

У результаті аналізу частоти та сили приливів виявлено, що внаслідок лікування із застосуванням методу КССДА, порівняно з результатами лікування із застосуванням КНМТ, ефективність терапії більш виражена. Так, частота приливів після лікування в жінок I групи збільшилася незначно (з  $13,57 \pm 12,46$  до  $13,86 \pm 12,26$  бала;  $p > 0,05$ ), у II групі виявлено виражений позитивний ефект – зменшення частоти приливів з  $10,59 \pm 11,21$  до  $2,86 \pm 3,24$  бала ( $p < 0,05$ ). Така ж тенденція зберігалася через 12 міс від початку лікування. У I групі спостерігали незначне зменшення показників щодо результатів від початку лікування (з  $13,57 \pm 12,46$  до  $13,33 \pm 12,28$  бала;  $p > 0,05$ ), у II групі залишилося значне покращання (з  $10,59 \pm 11,21$  до  $2,69 \pm 2,95$  бала;  $p < 0,05$ ).

Порівняння ефективності лікування із застосуванням методу КССДА з ефективністю застосування КНМТ засвідчило більш виражене зменшення сили приливів у II групі (з  $17,06 \pm 20,07$  до  $3,67 \pm 4,54$  бала;  $p < 0,05$ ) порівняно з даними I групи (з  $22,1 \pm 27,72$  до  $20,97 \pm 21,18$  бала;  $p > 0,05$ ). Така ж тенденція зберігалася через 12 міс від початку лікування.

У процесі дослідження ми вивчали динаміку показників стану системи гіпофіз–яєчники.

Після лікування із застосування КССДА спостерігали зниження рівнів гонадотропних та зростання статевих стероїдних гормонів. Так, у разі порівняння показників до початку лікування та після терапії в II групі спостерігали падіння рівня фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) з  $54,79 \pm 46,81$  МО/л до  $41,49 \pm 41,47$  МО/л ( $p < 0,05$ ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) з  $27,64 \pm 24,98$  МО/л до  $19,98 \pm 20,12$  МО/л ( $p < 0,05$ ), пролактину (ПРЛ) з  $8,05 \pm 6,1$  мг/л до  $6,43 \pm 3,82$  мг/л ( $p < 0,05$ ), прогестерону (ПР) з  $3,35 \pm 5,88$  нмоль/л до  $2,59 \pm 2,94$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ) та підвищення рівня естрадіолу (Е) з  $0,3 \pm 0,37$  нмоль/л до  $0,39 \pm 0,42$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Подібна динаміка зберігалася також через 12 міс від початку лікування. Спостерігали достовірно зменшення рівня ФСГ як відносно стану до лікування – до  $34,89 \pm 28,35$  МО/л ( $p < 0,05$ ), так і після лікування ( $p < 0,05$ ). Подібні зміни рівня ЛГ у цій групі були і через 12 міс від початку лікування – рівень його достовірно зменшився порівняно зі станом до початку лікування – до  $19,01 \pm 15,31$  МО/л

( $p < 0,05$ ). Через 12 міс від початку лікування достовірно зменшився рівень ПРЛ – до  $5,86 \pm 1,81$  мг/л відносно стану до початку лікування ( $p < 0,05$ ) та показників після лікування ( $p < 0,05$ ). Показники Е та ПР у II групі були такі: достовірно підвищення рівня Е порівняно зі станом до початку лікування до  $0,37 \pm 0,4$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), зниження рівня ПР до  $2,84 \pm 3,56$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ) відносно стану до початку лікування та підвищення рівня ПР відносно стану після лікування ( $p > 0,05$ ).

Менш виражені результати спостерігали у групі контролю. Так, у разі порівняння показників до початку та після лікування виявлено падіння рівня ФСГ з  $77,21 \pm 44,26$  МО/л до  $74,67 \pm 41,26$  МО/л ( $p < 0,05$ ); ЛГ – з  $34,58 \pm 26,90$  МО/л до  $33,68 \pm 24,69$  МО/л ( $p < 0,05$ ); ПРЛ – з  $7,11 \pm 2,42$  мг/л до  $6,78 \pm 2,12$  мг/л ( $p < 0,05$ ); ПР – з  $1,94 \pm 1,57$  нмоль/л до  $1,93 \pm 1,52$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ) та підвищення рівня Е з  $0,23 \pm 0,33$  нмоль/л до  $0,25 \pm 0,32$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Через 12 міс від початку лікування достовірно зменшився рівень ФСГ як відносно стану до лікування (до  $65,17 \pm 33,28$  МО/л;  $p < 0,05$ ), так і після лікування ( $p < 0,05$ ); достовірно зменшився рівень ЛГ як відносно стану до лікування (до  $31,52 \pm 22,17$  МО/л;  $p < 0,05$ ), так і після лікування ( $p < 0,05$ ); рівень ПРЛ достовірно зменшився (до  $6,66 \pm 2,13$  мг/л) відносно стану до лікування ( $p < 0,05$ ) та після лікування ( $p < 0,05$ ); достовірно підвищився рівень Е відносно стану до лікування ( $0,27 \pm 0,31$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ) та знизився рівень ПР ( $1,89 \pm 1,47$  нмоль/л).

Як видно з аналізу, отримані результати показали ефективність впливу даних методів лікування на систему гіпофіз–яєчники в досліджуваних групах. Разом з тим виявлено достовірно більший позитивний ефект застосування методу КССДА порівняно із застосуванням КНМТ.

Для вивчення динаміки показників обміну ліпідів до та після застосування методу КССДА та лікування КНМТ визначали вміст загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності та ліпопротеїдів низької щільності у плазмі крові, а також коефіцієнт атерогенності.

Результати проведених досліджень показали, що в жінок I групи спостерігали незначне покращання показників ліпідного обміну до, після лікування та через 12 міс від початку лікування.

У жінок, яким проводили КССДА, достовірно нижчим був рівень загального холестерину:  $5,36 \pm 1,02$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) після лікування та  $5,37 \pm 0,94$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) через 12 міс від початку терапії; до лікування –  $5,96 \pm 1,12$  ммоль/л. Рівень тригліцеридів:  $1,53 \pm 0,55$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) після лікування та  $1,57 \pm 0,55$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) через 12 міс від початку терапії;  $1,75 \pm 0,64$  ммоль/л – до лікування. Рівень ліпопротеїдів низької щільності:  $3,23 \pm 0,93$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) після лікування та  $3,1 \pm 0,86$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) через 12 міс від початку лікування;  $3,86 \pm 0,97$  ммоль/л – до лікування. Достовірно вищим виявився вміст ліпопротеїдів високої щільності:  $1,45 \pm 0,36$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) після лікування та  $1,56 \pm 0,49$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) через 12 міс від початку лікування;  $1,31 \pm 0,49$  ммоль/л – до лікування. Показники коефіцієнта атерогенності: після лікування –  $2,82 \pm 0,86$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), через 12 міс від початку лікування –  $2,63 \pm 0,88$  ммоль/л ( $p < 0,05$ );  $3,91 \pm 1,59$  ммоль/л – до лікування.

Як видно з наведених даних, отримані результати вказують на позитивну динаміку показників обміну ліпідів в обох групах. Позитивні зміни більш виражені в жінок, яких лікували із застосуванням методу КССДА, про що свідчать показники ліпідного обміну після лікування та через 12 міс від початку лікування.

На основі вимірювання АТ і визначення його у процесі лікування нами виявлено більшу ефективність лікувального впливу методу КССДА порівняно з результатами групи контролю.

Так, у жінок, яким застосовували КНМТ (І група), до лікування відзначалися такі середні показники на правій і лівій руці систолічного та діастолічного АТ: систолічний АТ на правій руці (САТпр.) – 152,33±6,4 мм рт.ст., діастолічний АТ на правій руці (ДАТпр.) – 93,5±3,51 мм рт.ст.; систолічний АТ на лівій руці (САТлв.) – 146,8±4,94 мм рт.ст., діастолічний АТ на лівій руці (ДАТлв.) – 90,57±1,55 мм рт.ст., після лікування зафіксовано достовірне зменшення показників – 120,83±10,35 мм рт.ст. (р<0,05) – САТпр. та 77,67±6,66 мм рт.ст. (р<0,05) – ДАТпр.; 119,67±9,09 мм рт.ст. (р<0,05) – САТлв. та 77,67±6,26 мм рт.ст. (р<0,05) – ДАТпр. Через 12 міс від початку лікування зберігався ефект лікування: САТпр. – 121±8,65 мм рт.ст. (р<0,05), ДАТпр. – 79±5,32 мм рт.ст. (р<0,05); САТлв. – 120,17±7,93 мм рт.ст. (р<0,05), ДАТлв. – 78,33±5,31 мм рт.ст. (р<0,05).

У жінок ІІ групи зафіксовано подібну тенденцію зміни показників АТ. Так, показники до лікування: САТпр. – 155,92±3,93 мм рт.ст., ДАТпр. – 95,39±3,12 мм рт.ст.; САТлв. – 150,86±5,09 мм рт.ст., ДАТлв. – 92,33±3,23 мм рт.ст. Після лікування зафіксовано достовірне зменшення даних показників: 122,06±10,16 мм рт.ст. (р<0,05) – САТпр. та 78,24±6,47 мм рт.ст. (р<0,05) – ДАТпр.; 121,08±9,92 мм рт.ст. (р<0,05) – САТлв. та 77,65±5,95 мм рт.ст. (р<0,05) – ДАТлв.

Найбільш виражений достовірний ефект проявлявся з 5-го по 8-й сеанс лікування із застосуванням КССДА: зниження САТпр. від 145,98±4,8 мм рт.ст. до 127,94±8,44 мм рт.ст. (р<0,05) та ДАТпр. від 87,16±3,64 мм рт.ст. до 81,57±4,18 мм рт.ст. (р<0,05); САТлв. від 143,82±5,88 мм рт.ст. до 125,88±8,53 мм рт.ст. (р<0,05) та ДАТлв. від 85,59±3,69 мм рт.ст. до 79,9±3,94 мм рт.ст. (р<0,05).

Через 12 міс від початку лікування позитивний ефект зберігався: САТпр. – 121,67±9,42 мм рт.ст., ДАТпр. – 78,63±5,57 мм рт.ст.; САТлв. – 120,88±9,31 мм рт.ст., ДАТлв. – 78,14±5,1 мм рт.ст.

Аналізуючи гіпотензивну ефективність методу КССДА і КНМТ, можна відзначити позитивну динаміку щодо отримання нормотонічних значень САТ (< 140 мм рт.ст.). У разі лікування із застосуванням методу КССДА нормотонічні значення САТ досягаються вже після 6-го сеансу (3-й тиждень від початку лікування) КССДА. У І групі жінок (лікування включало еналаприл) нормотонічних значень САТ було досягнуто у кінці 2-го тижня. Надалі САТ на тлі застосування методу КССДА залишився на досягнутих цифрах до кінця курсу лікування, ефект утримувався і через 12 міс від початку лікування.

У процесі дослідження ми проаналізували динаміку ДАТ. Як видно з аналізу, статистично значуще зниження ДАТ виявлено в обох групах хворих. У ІІ групі нормотонічні значення ДАТ (<90 мм рт.ст.) одержали до початку 3-го тижня (ДАТпр. 87,16±3,64 мм рт.ст.; ДАТлв. 85,59±3,69 мм рт.ст.). Надалі показники ДАТ на тлі застосування методу КССДА зменшилися: ДАТпр. до 78,24±6,47 мм рт.ст., ДАТлв. до 77,65±5,95 мм рт.ст. і були такими до кінця курсу (5-й тиждень). Ефект (ДАТпр. 78,63±5,57 мм рт.ст.; ДАТлв. 78,14±5,1 мм рт.ст.) утримувався і через 12 міс від початку лікування. У І групі хворих нормотонічних значень ДАТ було досягнуто до кінця 2-го тижня (ДАТпр. 89,67±5,43 мм рт.ст.; ДАТлв. 89,55±2,44 мм рт.ст.) і на тлі постійного застосування підтримувальних доз еналаприлу впродовж усього періоду дослідження показники ДАТ були такими: ДАТпр. 79±5,32 мм рт.ст.; ДАТлв. 78,33±5,31 мм рт.ст.

Як видно з наведеного вище аналізу, застосування методу КССДА протягом усього дослідження щодо впливу на АТ

показало високу ефективність, тотожну дії еналаприлу. Разом з тим, застосування методу КССДА протягом 10 сеансів (5 тиж) дало довготривалий результат (до 12 міс від початку лікування).

У процесі дослідження нами також проаналізовано динаміку частоти серцевих скорочень (ЧСС). У результаті застосування методу КССДА нормальні значення ЧСС (<80 за 1 хв) одержали до кінця 2-го тижня. Надалі показники ЧСС на тлі застосування методу КССДА зменшилися до 74,31±2,35 за 1 хв до кінця курсу лікування, ефект (73,69±2,24 за 1 хв) утримувався і через 12 міс від початку лікування. У групі хворих, які отримували лікування із застосуванням КНМТ, нормальні показники ЧСС були досягнуті до кінця 2-го тижня. Надалі показники ЧСС на тлі застосування КНМТ зменшилися до 74,07±2,26 за 1 хв до кінця курсу, ефект (73,8±2,25 за 1 хв) утримувався і через 12 міс від початку лікування.

## ВИСНОВКИ

На основі клініко-параклінічного дослідження, діагностики та лікування, статистичного аналізу результативності лікування визначено позитивний вплив застосування методу КССДА при КС у жінок з АГ.

Встановлено, що в результаті терапії із застосуванням методу КССДА досягнуто суттєвого покращання клініки системних порушень при КС у жінок з АГ, що проявилось у позитивному і довготривалому лікувальному ефекті при нейровегетативних, психоемоційних, обмінно-ендокринних проявах захворювання. Крім того, застосування методу КССДА призводило до ефективного зниження АТ у жінок з м'якою АГ, що відповідає І ст. АГ, завдяки зниженню систолічного (з 155,92±3,93 мм рт.ст. до 122,06±10,16 мм рт.ст.) і діастолічного (з 95,39±3,12 мм рт.ст. до 78,24±6,47 мм рт.ст.) АТ. Одержані результати збігаються з результатами параклінічних досліджень, які вказують на позитивний вплив методу на перебіг патологічного клімаксу в жінок з АГ. Дане дослідження показало, що застосування методу КССДА дає більш виражений терапевтичний ефект на ранніх стадіях КС, про що свідчить більш виражена позитивна динаміка показників при симптомах раннього клімаксу (нейровегетативні, психоемоційні), та незначний лікувальний ефект при обмінно-ендокринних проявах, а також виражену позитивну динаміку при м'якій АГ.

Метод КССДА доцільно використовувати як самостійну терапію, так і в комплексі з негормональним медикаментозним лікуванням (магне В6, аевіт, курси полівітамінних препаратів в осінньо-весняний період) на тлі здорового способу життя, особливо за наявності протипоказань або відмови жінок від застосування препаратів ЗГТ.

Протягом дослідження нами не виявлено ускладнень і негативних побічних впливів проведеного лікування. Застосування методу КССДА не супроводжується побічними ефектами негативного характеру.

Використання методу КССДА в комплексному лікуванні КС у жінок з АГ вносить реальний доробок у завдання оздоровлення жінок і збереження їх працездатності. Метод КССДА є дієвим резервом підвищення медико-соціальної ефективності лікувальних заходів і забезпечує поліпшення якості життя жінок, продовження активного довголіття.

Комплексний аналіз матеріалу дослідження дає підстави зробити висновок про доцільність включення застосування методу КССДА в алгоритм діагностики та лікування КС у жінок з АГ. На основі системної моделі взаємодії різних функціональних систем жіночого організму при КС у жінок з АГ розроблено алгоритм діагностики, лікування, медичної реабілітації та профілактики системних порушень шляхом впровадження методу КССДА.

**Диагностика и лечение климактерического синдрома у женщин с артериальной гипертензией**  
**О.В. Грабоус**

В статье отражены результаты лечения климактерического синдрома у женщин с артериальной гипертензией. Наблюдение проводилось за двумя группами женщин. В I группе проводилась традиционная терапия, направленная на уменьшение расстройств, связанных с климактерическим синдромом и артериальной гипертензией. Во II группе проводилось лечение методом кисть-стопа (Су Джок) акупунктуры. Была определена высокая эффективность лечения методом кисть-стопа (Су Джок) акупунктуры.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, артериальная гипертензия, кисть-стопа (Су Джок) акупунктура.

**Diagnostics and treatment of climacteric syndrome in women with an arterial hypertension**  
**O.V. Hrabous**

In this article results of treatment of climacteric syndrome for women with an arterial hypertension are submitted. Supervision was conducted after two groups of women. Traditional therapy, directed on diminishing of disorders related to the climacteric syndrome and arterial hypertension, was conducted in the first group. In the second group treatment was conducted a method of hand-foot (Su Jok) acupuncture. High efficiency of treatment of climacteric syndrome was certain for women with an arterial hypertension by a method of hand-foot (Su Jok) acupuncture.

**Key words:** climacteric syndrome, arterial hypertension, hand-foot (Su Jok) acupuncture.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Дзяк Г.В. Зміни вмісту статевих стероїдів після тотальної оварієктомії у жінок репродуктивного віку з артеріальною гіпертензією / Г.В. Дзяк, Н.К. Крижанівська // Укр. кардіол. журнал. – 2001. – № 3. – С. 26-28.
2. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: практическое руководство: в 3 т. – Мн.: Выш. шк., Белмедкніга, 1996-1998. – Т. 2: Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек. – Т. 2. – 1997. – 596 с.
3. Свищенко Е.П. Эссенциальная артериальная гипертензия / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, О.П. Борткевич // Укр. мед. часопис. – III/IV. – 2008. – № 2 (64) – С. 5-34.
4. Татарчук Т.Ф. Современные принципы диагностики и лечения климактерических нарушений у женщин / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Медицинский вестник. – 2003. – № 2. – С. 52-60.
5. Ярынкина Е.А. Артериальная гипертензия у женщин // Рациональная

- фармакотерапия. – 2011. – № 3 (20). – С. 28-32.
6. Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life, and urinary excretion of neuropeptides among post menopausal women. / Y. Wyon, R. Lindgren, T. Lundeberg, M. Hammar // Menopause. – 1995. – № 2 (1). – P. 3-12.
  7. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women / C.M. Farquhar et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2005. – Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/14651858.CD004143.pub2.
  8. Pak J.W. A Guide to Su Jok Therapy. – Moscow: Su Jok Academy Publishers, 2001. – 160 p.
  9. Park J.W. Su Jok (hand & foot) acupuncture / J.W. Pak – Volume 1. – Seoul, Korea: O Haeng Publishing co, 1991. – 754 p.
  10. Tukmachi E.S. Treatment of hot flushes in breast cancer patients with acupuncture // Acupuncture in medicine. – 2000. – V. 18, № 1 – P. 22-27.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ – ПОЗДНЕЕ ПЕРЕЖАТИЕ ПУПОВИНЫ**

В непрекращающемся споре сторонников и противников позднего пережатия пуповины у новорожденных свои доводы изложили ученые из Швеции. Исследователи из Скандинавии уверяют, что отсрочка пережатия пуповины значительно снижает риск развития анемии у младенцев.

Врачи, которые считают, что пережимать пуповину у новорожденного следует как можно скорее, в качестве довода приводят утверждение, что это значительно снизит опасность развития физиологической желтухи у ребенка, которая может развиваться у него при переходе на самостоятельное дыхание.

Якобы избыток крови, которая станет поступать в его организм через пуповину, при-

ведет к избытку эритроцитов. Скоро ставшие ненужными излишние эритроциты начнут распадаться, а один из продуктов их распада билирубин и придает коже специфический желтоватый оттенок.

Однако результаты исследования ученых из университета шведского города Умео (Umea University) утверждают, что позднее пережатие пуповины не только не является причиной желтухи новорожденных, но и препятствует развитию анемии - выраженному дефициту железа в органах малышей.

В европейских странах, несмотря на высокий уровень жизни, анемия все еще обнаруживается у 7% детей первого года жизни, по это причине открытие шведских неонатологов является очень важным.

В их исследовании с участием 400 нормально доношенных новорожденных половине младенцев пережимали пуповину в течение не более 10 секунд после рождения, а другой половине пережатие производилось не ранее чем 3 минуты спустя после появления на свет.

Обследование детей на 5 месяце жизни показало, что в экспериментальной группе, где применялось позднее пережатие пуповины, число случаев анемии было намного меньше, чем в контрольной группе, в которой пережатие производили практически сразу после рождения.

При этом в экспериментальной группе не было отмечено каких-либо отрицательных эффектов позднего пережатия.

[www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)



# Оценка эффективности и комплаентности вагинальных капсул Полижинакс® при лечении неспецифических эндоцервицитов

**Е.В. Енькова, Н.Н. Минаев**

**ИПМО, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко**

«Русский медицинский журнал», 2009, Том 17, № 1, с. 24–26

Воспалительный процесс наружных половых органов – наиболее часто встречающаяся патология в практике акушера-гинеколога.

В последнее время частота инфекций нижнего отдела половых путей имеет тенденцию к росту. Это обусловлено тем, что сапрофитная флора, входящая в состав нормальной микрофлоры влагалища, при определенных условиях приобретает патогенные свойства.

Вагиниты относятся к заболеваниям, которые сами по себе не представляют прямой угрозы здоровью женщины. Однако при этом в нижних отделах полового тракта накапливаются и постоянно сохраняются в чрезвычайно высоких концентрациях условно-патогенные микроорганизмы, которые являются основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Такие бактерии, как *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., колиформные бактерии, представители семейства *Enterobacteriaceae* – самые частые возбудители хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, послеоперационных воспалительных осложнений, перитонита после кесарева сечения, сепсиса.

В зависимости от причин возникновения воспалительные процессы нижнего отдела половых путей разделяют на:

- неспецифические, или бактериальные (вызываются условно-патогенной флорой);
- специфические (хламидийные, трихомонадные, кандидозные, вирусные и т.д.).

Данные многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о полиэтиологичной природе вульвовагинитов у пациенток репродуктивного возраста.

Эффективность лечения вульвовагинита во многом определяется точным выявлением возбудителя, назначением этиотропной терапии и хорошей приемлемостью лечебного средства. Большое значение при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии имеет применение так называемых комплексных препаратов с широким спектром действия (антимикотическим и антибактериальным), способным воздействовать на несколько видов микроорганизмов. Данным требованиям соответствует препарат Полижинакс, обладающий выраженным антибактериальным и фунгицидным свойствами.

**Цель исследования:** оценить эффективность и комплаентность применения препарата Полижинакса для терапии неспецифического эндоцервицита у пациенток репродуктивного возраста, а также растворимость капсул препарата Полижинакс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 25 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся к акушеру-гинекологу женской консультации. Средний возраст пациенток составил  $24,3 \pm 3,6$  года.

При первичном обращении пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, зуд и жжение. При гинекологическом осмотре и расширенной кольпоскопии у всех пациенток имели место гиперемия и отек сли-

зистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы той или иной степени выраженности.

При микроскопическом исследовании неспецифический (бактериальный) эндоцервицит выявлен у 18 (72%) пациенток, у 7 (28%) пациенток смешанный бактериальный и кандидозный эндоцервицит.

С целью этиотропной терапии на основном этапе лечения нами был использован препарат Полижинакс в форме капсул, обладающий выраженным бактерицидным действием. Системную противовоспалительную и антимикотическую терапию на фоне лечения Полижинаксом не проводили.

Санация проводилась по следующей схеме: разовая доза 1 капсула интравагинально 1 раз сутки. Курс терапии составил 12 дней. По его окончании был проведен микроскопический и микробиологический контроль биоценоза влагалища.

Эффективность терапии оценивали по:

- динамике общего состояния и самочувствия пациенток;
- анализу лабораторных бактериоскопических данных.

Для оценки приемлемости и эффективности лечения проводилась кольпоскопия до начала лечения и через 12 дней терапии.

Для изучения скорости растворения вагинальной капсулы Полижинакс пациенткам проводилась кольпоскопия через 15 мин и через 1 ч после введения препарата.

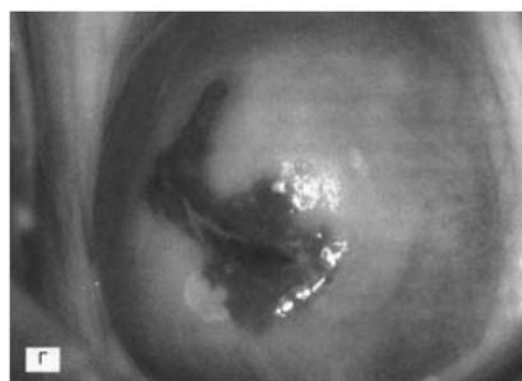
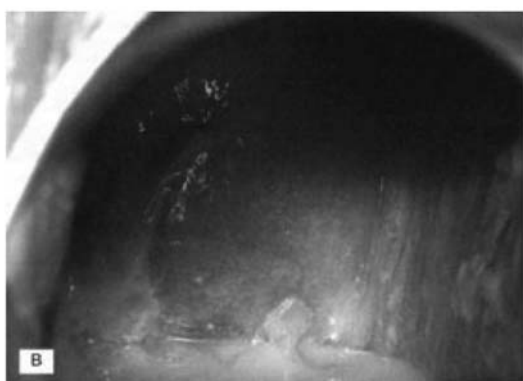
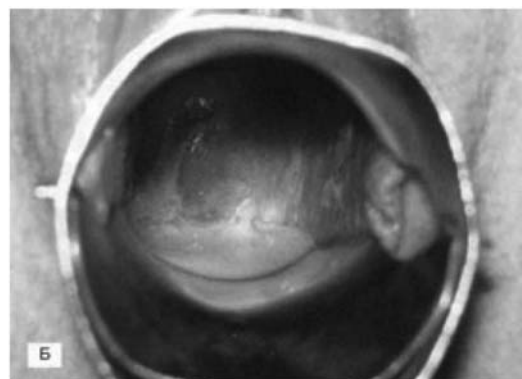
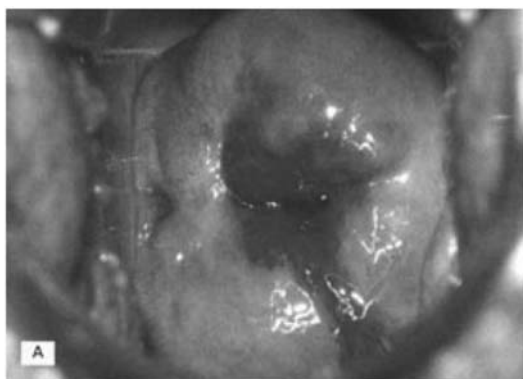
Отмечена хорошая влагалищная растворимость капсул Полижинакса. Через 15 мин отмечено практически полное растворение оболочки капсулы в подавляющем большинстве случаев, у 9 (36%) пациенток наблюдалось наличие остатков оболочки капсулы при ее растворении. Через 1 ч после введения препарата у всех пациенток отмечено полное растворение препарата, без обнаружения капсулы, жидкое содержимое капсулы распределилось по слизистой влагалища (рисунок).

Все пациентки отметили удобство введения Полижинакса за счет мягкой, эластичной консистенции капсулы, ее гладкой поверхности; препарат вводился во влагалище безболезненно даже при наличии выраженного воспаления вульвы и влагалища, что способствовало повышению комплаентности лечения.

**По результатам обследования и лечения выявлено:** общее улучшение состояния и исчезновение симптомов эндоцервицита у подавляющего большинства пациенток. При динамическом контроле отмечено изменение клинической картины и субъективных ощущений (изменение характера белей, уменьшение и исчезновение раздражения, зуда, жжения).

Через 24 ч после начала приема препарата улучшение в виде исчезновения боли, зуда и жжения отметили 6 (24%) пациенток, через 48 ч – еще 11 (48%), через 72 ч – 8 (32%). Таким образом, на 3-й день лечения у всех пациенток было отмечено клиническое улучшение.

К концу курса лечения ни одна из пациенток жалоб на зуд, дизурию, жжение не предъявляла. Творожистые и пени-



**Механизм действия Полижинакса после введения во влагалище: А – первичный осмотр; Б – через 15 мин; В – через 60 мин; Г – через 120 мин**

стые выделения до терапии после лечения приобрели характер слизистых. Таким образом, клиническую эффективность лечения Полижинаксом и пациентки, и врачи оценили как очень хорошую.

Конечная оценка эффективности применения препарата произведена на 12-е сутки от начала приема. Данные клинико-лабораторного исследования показали, что под влиянием Полижинакса произошла полная элиминация грибковой и кокковой флоры (табл. 1). Важно отметить, что наряду с элиминацией условно-патогенной флоры, под влиянием лечения Полижинаксом произошло восстановление лактобактерий, как микроаэрофильного, так и облигатно-анаэробного пула лактобацилл (таблица). Полижинакс®, таким образом, оказывает не только местное антибактериальное действие, но и способствует восстановлению микробиоценоза влагалища.

По данным гинекологического осмотра и контрольной кольпоскопии также отмечалось улучшение состояния слизистой влагалища и шейки матки (уменьшение отека, сосудистого рисунка и гиперемии). Побочные реакции на фоне терапии не отмечены ни у одной пациентки.

Данные исследования показали, что клинико-бактериологическая эффективность терапии препаратом Полижинакс® составила при неспецифическом (бактериальном) эндоцервиците 95%, а при смешанном бактериальном и кандидозном эндоцервиците 100%.

Таким образом, хорошая переносимость, высокая эффективность и быстрая растворимость вагинальных капсул Полижинакс® позволяют рекомендовать его для лечения неспецифических бактериальных и смешанных эндоцервицитов.

**Клинико-лабораторные показатели микрофлоры до и после терапии Полижинаксом**

Микроорганизм	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Lactobacillus spp.	0	0	16	64
Микроаэрофильные бактерии	0	0	8	32
Lactobacillus spp.	0	0	8	32
Облигатно-анаэробные бактерии	0	0	8	32
Bifidobacterium spp.	-	-	1	4
G. vaginalis	1	4	1	4
Fuzobacterium	-	-	-	-
Clostridium spp.	2	8	0	0
Streptococcus spp.	5	20	-	-
Veilonella parvula	-	-	-	-
Corinebacterium spp.	-	-	-	-
E. coli	12	48	0	0
Klebsiella pneumoniae	-	-	-	-
Staphylococcus spp.	4	16	0	0
Enterococcus faecalis.	2	4	-	-
Грибы рода Candida	7	28	2	8

# Аб'юфен 400 мг і напади приливів

## Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності Аб'юфену 400 мг

Dr. Jean-Claude Rouèche, Hôpital Ambroise Paré Department of Gynaecology 1, boulevard Eylau 13291 Marseilles  
Dr. Christian de Chasteigner Laboratoires DOMS-ADRIAN 4, rue Ficatier 92 400 Courbevoie - FRANCE  
«La revue du Praticien – Medecine General», tome 5, №153 du 4.11.91, 2358-2388

При підтримці лабораторії DOMS-ADRIAN ми публікуємо клінічне дослідження, що підтверджує ефективність АБ'ЮФЕНУ 400 мг для лікування приливів при менопаузі.

У Франції кількість жінок, які знаходяться в періоді менопаузи, сягає 5 мільйонів. Цей хвилюючий період у житті жінки супроводжується частими вазомоторними розладами, що проявляються нападами приливів. Приливи при менопаузі є справжніми стражданнями для багатьох жінок і причиною звернень до лікаря.

Для полегшення стану таких пацієнок лікарі призначають Аб'юфен 200 мг. На сьогодні препарат Аб'юфен розроблено в дозі 400 мг у таблетці, що дозволяє зменшити дозування від 4 до 2 таблеток на день. Таке спрощення терапевтичної схеми є повністю адаптованим до цієї патології, що дуже часто потребує тривалого лікування. Діючою речовиною Аб'юфену є амінокислота бета-аланін, яка попереджає різкий викид гістаміну і таким чином перешкоджає розвитку приливів, не маючи прямого антигістамінного впливу (не блокує H1-рецептори), що й пояснює відсутність седативної дії та забезпечує виключно периферичний вплив. Ці дані були отримані під час клінічних досліджень Аб'юфену 200 мг.

Для підтвердження ефективності та переносимості нової форми (Аб'юфен 400 мг) було проведено порівняльне подвійне сліпе клінічне дослідження з призначенням 1200 мг бета-аланіну на добу (згідно з дозволом комітету з етики Кретеля).

### МЕТОДОЛОГІЯ

П'ятдесят дві пацієнтки з нападами приливів на фоні клімактеричного синдрому або менопаузи довільно поділили на дві групи: 26 жінок у групі пацієнок, які приймали Аб'юфен 400 мг, і 26 – у групі, яка приймала плацебо. До розподілу на групи пацієнтки пройшли випробувальний період, під час якого не проводилось жодного лікування, що дозволило з'ясувати частоту та інтенсивність приливів. Показники записувались у «щоденник пацієнтки». Мінімальна частота – 10 нападів – була основою для виключення пацієнтки з дослідження.

Прічиною менопаузи у різних пацієнок були фізіологічні зміни й хірургічна кастрація. Пацієнтки, які отримували естрогенотерапію (або пройшли курс ЗГТ за місяць до дослідження), а також пацієнтки, які приймали будь-які інші гормональні препарати, з тяжким загальним станом або які отримували психотропну терапію протягом останніх 6 міс – усі були виключені з даного дослідження.

Кожній жінці першої групи було призначено лікування – по одній таблетці зранку, вдень та ввечері протягом 8 тиж (що становило 1200 мг Аб'юфену на день). Група плацебо – по 1 таблетці тричі на день відповідно. Контроль ефективності, переносимості та дотримання режиму прийому препарату проводили на 4-й та 8-й тиждень.

### ГРУПИ ПАЦІЄНОК

Жінки віком від 43 до 63 років. Обидві групи були ідентичні за показниками віку, зросту й маси тіла (табл. 1).

Більше половини пацієнок (56%) перебували в стані менопаузи, і в більшості випадків – з природною менопаузою

Таблиця 1

Показники	Групи пацієнок		Загальна кількість: 52 чоловік
	Група Аб'юфену Кількість: 26 чоловік	Група плацебо Кількість: 26 чоловік	
Вік (років)	50,5±5,2	51,4±4,1	50,9±4,6
Зріст (см)	163±5	162±5	163±5
Маса тіла (кг)	59,7±8,3	58,7±7,3	59,2±7,7

(90%). Жінки, хто перебували не в періоді менопаузи: у 9 з них був регулярний цикл, у 12 – нерегулярний і 1 пацієнтка перебувала в стані аменореї протягом 1 року.

Три чверті жінок скаржились на напади приливів постійно. Дуже часто приливи набували значної інтенсивності та супроводжувались іншими симптомами: розлади сну (21), загальне виснаження (15), подразливість (15), підвищення маси тіла (14), відчуття тривоги (11), депресивні стани (11), головний біль (10), розлади пам'яті (9) та дисгармонія сексуального життя (5). Строк, частота та інтенсивність приливів порівнювались у двох групах (табл. 2).

Протягом випробувального періоду кількість та інтенсивність нападів приливів підраховувались двічі на тиждень. На цій стадії не було значної різниці між двома групами і кожна пацієнтка переживала мінімум 10 кризів (табл. 3, 4).

### РЕЗУЛЬТАТИ

На початку порівняння двох груп не засвідчило жодної різниці. Клініцисти строго дотримувались умов, що вима-

Таблиця 2

### Характеристика нападів приливів

Показники	Групи пацієнок		Загальна кількість: 52 чоловік
	Група Аб'юфену Кількість: 26 чоловік	Група плацебо Кількість: 26 чоловік	
Частота: щодень	69%	81%	75%
	>20 разів/ місяць	27%	8%
	<20 разів/ місяць	4%	11%
Строк (місяців)	11,0±0,7	12,1±8,5	11,6±7,8
Час появи: зранку	15%	16%	16%
	вночі	12%	12%
	вдень і вночі	73%	72%
Інтенсивність: +	12%	8%	10%
	++	61%	73%
	+++	28%	19%
Інші симптоми: наявні	73%	69%	71%
	відсутні	27%	31%



Таблиця 3

Кількість та інтенсивність приливів

Показники	Група Аб'юфену Кількість: 26 чоловік	Група плацебо Кількість: 26 чоловік	Загальна кількість: 52 чоловік
Кількість кризів/ день: 14/18 7/0	26,5±24,6* 25,1±23*	19,2±15,1 19,0±16,6	22,9±20,4* 22,0±20,0*
Максимальна інтенсивність:			
+	8%	0%	4%
++	24%	50%	37%
+++	68%	50%	59%

\* – Відсутній показник у пацієнтки.

Таблиця 4

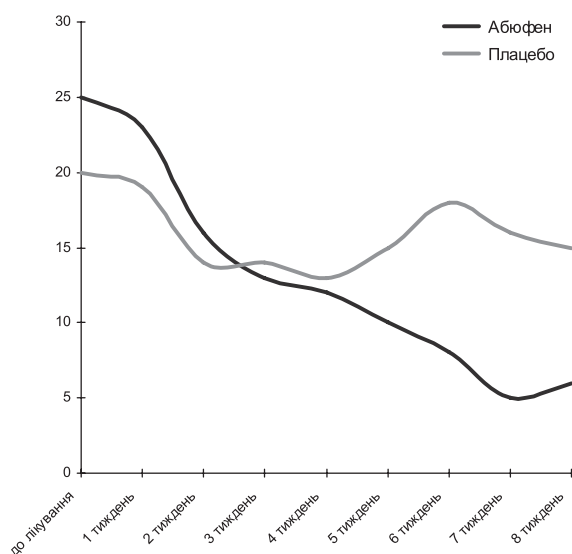
Відсутність кризів

Показники	Група Аб'юфену Кількість: 25 чоловік	Група плацебо Кількість: 26 чоловік	Достовірність дослідження
1-й тиждень	-2,2±14,0	-1,0±10,4	Незначна
2-й тиждень	-7,2±11,7	-4,4±17,3	Незначна
3-й тиждень	-11,4±12,6	-4,8±17,3	p=0,02
4-й тиждень	-13,0±15,5	-4,6±18,9	p<0,01
5-й тиждень	-11,9±17,8	-4,4±18,4	p<0,01
6-й тиждень	-11,6±19,5	-3,3±17,7	p<0,01
7-й тиждень	-14,3±23,3	-4,6±16,1	p<0,001
8-й тиждень	-14,1±22,0	-5,2±16,0	p<0,01

гались згідно з протоколом (категорію пацієнтки з групи Аб'юфен, яка не пройшла випробувального періоду, переглянули як таку, що була включена в дослідження помилково). Тринадцять пацієнток завершили лікування до передбаченого 8-тижневого терміну: 7 у групі Аб'юфену та 6 – у плацебо-групі.

Надалі мова піде про основний критерій – кількість приливів. Аналіз результатів проводили щотижня. Порівняно з групою плацебо у групі Аб'юфену відмітили значне зменшення частоти приливів вже з третього тижня від початку лікування (діаграма), (p=0,02).

Аналіз цього параметру здійснювався за допомогою підрахунку кількості пацієнток, у котрих приливи зникли. Оцінивши дані обох груп, було відзначено значну різницю на користь групи Аб'юфену (p=0,05). Найразючіша різниця проявлялась з 5-го тижня лікування, коли в пацієнток напади приливів зникли.



Зміна кількості приливів

Аналіз переносимості

При порівнянні переносимості лікування не було відмічено статистичної різниці між двома групами пацієнток, окрім двох жінок, які відмітили нудоту наприкінці лікування Аб'юфеном. Будь-які побічні дії були відсутні протягом усього періоду терапії.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження підтвердили проведені раніше дослідження при використанні Аб'юфену 200 мг як його ефективність, так і переносимість терапії.

Метод особливого аналізу (тиждень за тижнем) дозволяє відзначити швидкість дії Аб'юфену, а саме – зменшення кількості приливів – основного критерію оцінки ефективності. Із 3-го тижня від початку лікування, порівняно з плацебо, була відмічена значна статистична різниця на користь Аб'юфену 400 мг (p=0,02). Що ж стосується впливу на зникнення приливів, Аб'юфен також продемонстрував різочу перевагу над плацебо, починаючи з 5-го тижня лікування. На початковій стадії на ефект плацебо теж можна було очікувати, якщо передбачити той фактор, що дана патологія характеризується вираженими суб'єктивними симптомами. Отож, Аб'юфен 400 мг, порівняно з плацебо, є високоефективним.

Терапія Аб'юфеном 400 мг супроводжується доброю переносимістю, що є важливим фактором, оскільки курс лікування може тривати кілька місяців.

Висока ефективність та добра переносимість препарату є основними критеріями при виборі Аб'юфену 400 мг для лікування вазомоторних проявів при менопаузі.

# Аб'юфен

Бета-аланін 400 мг

**Негормональне лікування вазомоторних розладів  
у період клімаксу**



**Оптимальне**  
рішення в терапії  
приливів

**Зменшує**  
інтенсивність  
та частоту  
приливів

**Покращує**  
переносимість  
приливів



**СТОП  
ПРИЛИВАМ!**

 **BOUCHARA  
RECORDATI**

**Реклама лікарського засобу. Склад.** Бета-аланін, бета-амінопропіонова кислота; в 1 таблетці міститься бета-аланіну 400 мг. **Форма випуску.** Таблетки. **Показання до застосування.** Аб'юфен призначають для лікування приливів у період менопаузи. **Спосіб застосування та дози.** Застосовують всередину по 1–3 таблетці на добу перед їдою. Курс лікування 5–10 діб до зникнення приливів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Умови та строк зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі до 25°C. **Умови відпуску.** Без рецепта. **Р.П. МОЗ України №UA/5702/01/01 від 22.01.2007.** **Виробник.** Лабораторії Бушара-Рекордати, Франція. **Повна інформація про застосування препарату міститься в інструкції-вкладиші. Представництво ФІК Медікаль в Україні:** вул. Прорізна, 22, оф. 3, м. Київ. Тел.: (044)-238-63-06.

# Первая в Украине успешная пренатальная аспирация кисты яичника у плода и катamnестическое наблюдение в течение 16 лет

**Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, А.В. Коротков**

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

Кисты яичников у плода – относительно частая патология. Первое описание кисты яичника у недоношенного мертворожденного плода обнаруженной при аутопсии, было сделано в 1889 г.

Первый в мире случай пренатальной УЗ диагностики кисты яичника описан в 1975 г. С. Valenti и соавторами [1]. Частота выявления кист яичников у новорожденных в среднем составляет 1:2500. Частота пренатального выявления кист яичника, по нашим данным за 16 лет, составляет 1:1680.

Врожденные кисты яичников являются доброкачественными, чаще односторонними и однокамерными, более частая их локализация – в правом яичнике [2]. Обычно это фолликулярные кисты, возникновение которых обусловлено стимуляцией яичников плода гормонами (материнскими эстрогенами, плацентарным человеческим хориогоническим гонадотропином, фетальным гонадотропином), а также незрелостью гонадотропного механизма у плода. Отмечается более высокая частота появления кист при сахарном диабете у матери, резус-иммунизации, преэклампсии, при гипотиреозе и гиперплазии надпочечников у плода [3, 4]. Величина кист яичника колеблется от 1 до 12 см (в 71% случаев размер кисты остается неизменным после рождения) [4]. Могут также встречаться кисты желтого тела, тека-лютеиновые кисты, тератомы и цистаденомы [2]. Сплошные опухоли яичников встречаются редко и в большинстве случаев бывают представлены герминогенными опухолями, которые имеют вид неоднородных, преимущественно экзогенных образований, расположенных в нижних отделах брюшной полости плода. Не отмечено связи кисты яичника у плода с хромосомными аномалиями и моногенными синдромами. Описана ассоциация гипотиреоза у плода с кистой яичника [3].

Следует отметить те особенности, которые характерны для опухолей яичников у детей:

1) меньшее разнообразие гистологических форм по сравнению со взрослыми;

2) опухоли делятся преимущественно на два вида: а) простые ретенционные кисты (фолликулярные и лютеиновые); б) истинные опухоли – кистомы (тератоидные опухоли, дисгерминомы, тека-гранулезоклеточные – гормонопродуцирующие).

Отличительной особенностью кист яичников у плода является их появление после 26 нед беременности, что может использоваться в дифференциальной диагностике с другими врожденными пороками, имеющими аналогичную эхографическую картину. Киста яичника обычно визуализируется в виде однокамерного анэхогенного кистозного образования округлой формы, локализующегося в нижних отделах брюшной полости плода. В некоторых случаях в кистах яичников удается выявить внутренние отражения или тонкие перегородки. При кровоизлиянии в полость кисты, чаще всего при перекруте, в ее содержимом визуализируется экзогенный компонент. При инфарктах кисты в ее стенке могут обнаруживаться внутренние кальцификаты. В пренатальный период в зависимости от эхоструктуры кисты яичников подразделяют на следующие типы:

- тип А – односторонние однокамерные полностью анэхогенные образования с четкими контурами;

- тип В – кистозные образования с внутренними отражениями или перегородками;

- тип С – кистозные образования, содержащие экзогенный компонент.

По анализу более 250 опубликованных клинических наблюдений наиболее часто встречается тип А (81,4%), реже – типы С и В (14,5% и 4,1% соответственно) [2]. Дифференциальную диагностику проводят с обструктивными пороками мочевыводящей системы, обструктивными пороками кишечного тракта, мезентериальными кистами, новообразованиями и опухолями почек, кистами дупликатуры брюшины, мекониевой псевдокистой, кистами внутренних органов, опухолями брюшной полости, передним менингоцелем, гидрометрорколюпомом, а также персистирующим урогенитальным синусом.

При большом размере кисты яичника могут отмечаться многоводие (в 10% случаев [2], а при размерах кисты > 6 см – в 18%) [5]) и асцит, возникающие при разрыве кисты.

При обнаружении кисты яичника у плода показано динамическое эхографическое наблюдение для оценки структуры образования.

При кровоизлияниях и перекруте кисты отмечается изменение эхоструктуры ее содержимого в зависимости от давности кровоизлияния, образования и инволюции сгустков. Возможные осложнения при перекруте кисты: внутрикистозное кровоизлияние, инфаркт; разрыв кисты, кровотечение, гемоперитонеум; асцит (транссудация); кальцификация стенок кисты; адгезия (слипания) с другими органами, спайкообразование; некротизация яичника, аутоампутация (резорбция или кальцификация) и миграция яичника. В отдаленном прогнозе возможно нарушение репродуктивной функции.

Кисты диаметром более 5 см чаще подвержены перекруту (что описано в 40% случаев) [6, 7], чем кисты меньших размеров, а кисты диаметром более 10 см часто разрываются в интранатальный период. Хотя разрыв кисты встречается редко, но всегда сопровождается кровотечением; возможны казуистические случаи самоампутации кисты вследствие ее перекрута [8]. Неосложненные кисты имеют благоприятное естественное течение, чаще бессимптомное, требующее мониторинга наблюдения плода и новорожденного [9]. В большинстве случаев (25–50%) отмечается спонтанный регресс кисты от нескольких недель до 6 мес (в среднем 2,5 мес) после рождения вследствие снижения уровня гормонов после родов [10]. Хирургическое лечение применяется при осложненных кистах (при величине кисты более 5 см), а также при тератомах, цистаденомах, редко встречающихся дисгерминамах [10]. Чаще всего производится органосохраняющая операция (с сохранением яичника), но в некоторых случаях требуется овариэктомия из-за геморрагического инфаркта и некроза вследствие перекрута кисты [5]. Помимо хирургического лечения предлагается тонкоигольная аспирация кист у новорожденных [6]. Поэтому при кистах яичников больших размеров показано проведение их аспирации в пренатальный период с целью предотвращения перекрута [11]. Описано 30 наблюдений пренатальной аспирации кист яичника без признаков перекрута или разрыва [2].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представляем описание долгосрочного (16 лет) катamnестического наблюдения собственного случая успешной внутрит-



робной терапевтической аспирации осложненной кисты яичника у плода, выполненной впервые в Украине в 1995 г. по причине спонтанного кровотечения в полость кисты [12].

Беременная Д., 33 лет, с отягощенным акушерским анамнезом: 4 спонтанных аборта в малых сроках (до 7 нед), отрицательная резус-принадлежность крови (при беременности антитела не обнаружены); до середины II триместра беременности протекла благоприятно, какие-либо гормональные препараты с целью сохранения беременности не назначались; госпитализирована в сроке 20 нед в связи с угрозой прерывания беременности. Уровень АФП в 18 нед беременности в сыворотке крови матери соответствовал нормативным значениям для данного гестационного возраста. В 20 и 23 нед беременности произведено УЗИ по программе пренатального скрининга. Плод женского пола по биопараметрам соответствовал своему гестационному возрасту; не было обнаружено каких-либо аномалий плода и со стороны провизорных органов беременности; плацента локализовалась по передней стенке матки.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При контрольном УЗИ (на аппарате Toshiba-SSA-250 A/D) через 6 нед (в период клинической картины угрозы прерывания беременности) у плода, соответствующего 29 нед гестации, в брюшной полости выше мочевого пузыря слева детектировалось однокамерное гипоэхогенное объемное образование размерами 45x28x30 мм, заполненное почти однородным жидким содержимым с косой перегородкой, четкими наружными контурами, гиперэхогенной неровной внутренней поверхностью, что было расценено как вероятный признак внутреннего кровотечения в полость кисты. Кроме того, у плода определялась пиелэктазия слева, возможно, как следствие механического сдавления мочеточника левой почки кистой яичника. В операционном блоке Регионального центра пренатальной диагностики с лечебно-диагностической целью под прямым ультразвуковым контролем произведена аспирация содержимого кисты яичника и плацентоцентез (для кариотипирования плода). Инвазивные вмешательства проводились на фоне нейролептаналгезии. Использовалась собственная оригинальная методика 2-игольной пункционной техники. После выбора оптимального места через иглу-троакар калибром 18G (с помощью которой далее был произведен плацентоцентез) проведена вторая игла 22G, прицельно направленная к кисте яичника через брюшную полость плода ниже уровня пупочного кольца (рис. 1). Аспирировано 28мл геморрагической не-сворачивающейся полупрозрачной жидкости до полного исчезновения гипоэхогенной полости и спадения стенок кисты.

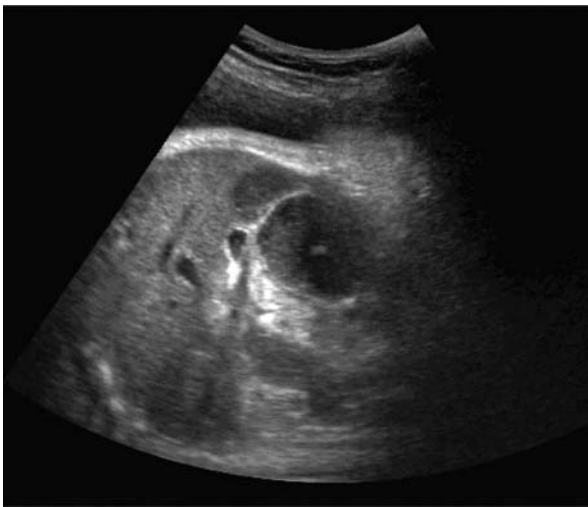


Рис. 1

Цитологическое исследование аспирата не показало наличия малигнизации суспендированных клеток; обнаружены гемосидеральные макрофаги. Кариотип плода 46,XX. При контрольных УЗИ через 1 нед отмечено, что киста снова постепенно стала заполняться жидкостью до 3,5 мл (19x18x16 мм). Впоследствии ее размеры временно стабилизировались, лоханки почек плода не расширились, мочевой пузырь регулярно опорожнялся. УЗИ, выполненное на 40-й неделе беременности, показало наличие кисты яичника в нижних отделах брюшной полости слева размерами 36x25x32 мм, объемом 15 мл, с гиперэхогенными толстыми стенками; образование имело частично спавшийся вид со сниженным тургором. Плод по биопараметрам соответствовал 39 нед гестации; предполагаемая расчетная масса тела 3500 г. Почки и мочевой пузырь плода без особенностей.

Срочные роды произошли в 40 нед беременности. Родилась девочка; масса тела 3400 г, оценка по шкале Апгар 8 баллов.

При УЗИ новорожденной в левой подвздошной области обнаружено однокамерное гипоэхогенное образование размерами 19x16x40 мм, с неровными внутренними контурами и толщиной стенки до 3 мм. За 1 сут размеры образования увеличились до 30x25x40 мм; размеры матки новорожденной 15x12x11 мм; с обеих сторон визуализировалось умеренно дилатированные лоханки обеих почек. В возрасте 3 мес ребенку произведено контрольное УЗИ: матка размерами 15x12x14 мм, над маткой определяется расположенное больше слева жидкостное образование размерами 32x24x20мм, связанное с левым яичником, подвижное, полуспавшееся, с флюктуирующими гиперэхогенными перегородками, утолщенной до 5 мм передней стенкой; правый яичник четко не детектировался. Ребенку проведено исследование экскреции эстрадиола, прогестерона, гормонов щитовидной железы: эстрадиол – 258,8 пМ/л, или 70,5 пг/мл, прогестерон – 3,15 нм/л, ЛГ – 0,15 мМЕ, СТ-3 – 4,86 нм/л, СТ-4 – 40 нм/л, ТСГ-60 – 3,88 мкМЕ/мл. Выявлено значительное повышение (более чем в 10 раз) экскреции эстрадиола и незначительное превышение СТ-4 и ТСГ-60. Сделано предположение о наличии гормонопродуцирующей кисты яичника; было предложено оперативное лечение, от которого родители отказались.

В настоящее время девочке 16 лет (рис. 2), менструации с 12 лет, регулярные, безболезненные. Соматически – здорова.

УЗИ (трансректальное, выполненное на УЗ-системе «Voluson 730 Pro», GE USA) на 10-й день цикла: матка – 44x26x45 мм; эндометрий – 6,6 мм;

Правый яичник: 42x22x39 мм; левый яичник: 21x12x11 мм, фолликулы не определяются (рис. 3а, б).

Закключение: размеры матки соответствуют возрасту, викарное увеличение размеров правого яичника, отсутствие нормаль-



Рис. 2



Рис. 3а

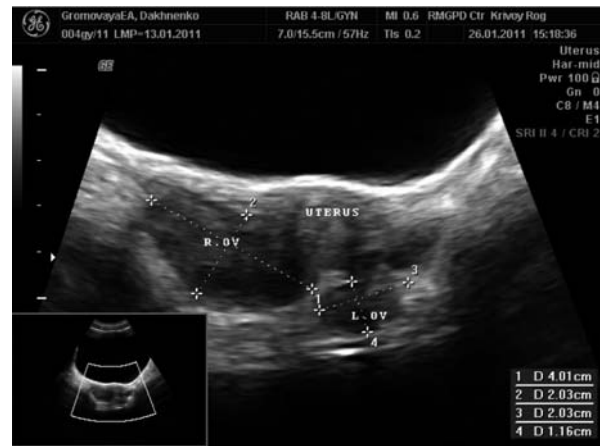


Рис. 3б

ного изображения фолликулярного аппарата левого яичника (уменьшение его размеров предположительно вследствие антенатального перекута кисты яичника).

УЗИ (трансректальное) на 24-й день цикла: эндометрий – 9–10 мм. Правый яичник: 50x37x30 мм, больше 40 мелких фолликулов; в нижнем полюсе лютеинизированный фолликул – 30x21x19 мм.

Заключение: лютеинизация фолликула справа.

При МРТ (выполненном на томографе Philips (0,23 Т) в режиме T1, T2, TSE, T2-IR-TSE) полностью подтвердилась картина органов малого таза, выявленная при УЗИ. Слева – остаточная ткань левого яичника, справа – викарное увеличение яичника.

Гормональное обследование на 7-й день менструального цикла:

- эстрадиол – 25 нг/мл (до 196); кортизол – 212 нмоль/л (182–745);

- на 22-й день: прогестерон – 1,12 нг/мл (0,7–13,4);

Молекулярно-генетическое обследование:

- выявлена мутация гена детоксикации: гетерозиготный генотип гена GSTP1;

- гомозигота по мутантному аллелю в гене MTHFR;

- гетерозиготный генотип по гену MTRR;

- не выявлено мутаций в гене протромбина (FII) и лейденовского фактора (FV).

Таким образом, описанный случай свидетельствует, что внутриутробная аспирация содержимого кисты яичника хотя и не является радикальным способом лечения этой патологии у плода, но может применяться в качестве метода выбора как паллиативное средство для предотвращения отдельных серьезных осложнений, а также с диагностической целью и может позволить избежать оперативного вмешательства у ребенка после рождения. Прежде чем избрать данный метод внутриутробного вмешательства, следует удостовериться в точности эхографического диагноза кисты яичника и провести дифференциальный диагноз с аномалиями, имеющими сходные ультразвуковые проявления. Кисты яичника у плода относительно легко можно отличить от кист почки, кистозных образований при обструкциях желудочно-кишечного тракта (атрезии 12-перстной кишки, тонкого и толстого кишечника), кист холедоха; более сложна дифференцировка с кистами урахуса, брюшины, мезентериальными кистами, дубликатурой кишечника и гидрометрокольпосом. Вопрос о целесообразности и обоснованности пренатальной терапевтической аспирации кисты яичника и необходимости оперативного лечения в постнатальный период должен решаться строго индивидуально в каждом конкретном случае.

Новорожденные с кистами яичника, в том числе аспирированными, подлежат комплексному обследованию и наблюдению у детского гинеколога.

## ВЫВОДЫ

Долгосрочное катamnестическое наблюдение показало в целом нормальное физиологическое развитие девочки, что подтверждает правильность выбора тактики ведения в пренатальный период, позволившего избежать хирургического вмешательства после рождения.

В то же время, учитывая, что беременная обратилась к нам после факта перекута кисты яичника, аспирация ее содержимого помогла избежать более серьезных осложнений, но не предотвратила гипоплазии и нарушений нормального формирования фолликулярного аппарата яичника.

Все вышеперечисленное свидетельствует о целесообразности пренатальной аспирации больших кист яичника по возможности до наступления их перекута.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Valenti C., Kassuer E.G., Yermakow V. et al. Antenatal diagnosis of a fetal ovarian cyst // *Am J Gynecol.* – 123:21. – 1975.
2. Пренатальная эхография/ Под ред. М.В. Медведева. – М.: Реальное время. – 2005. – С. 521–524.
3. De Sa Dj. Follicular ovarian cysts in stillbirths and neonates // *Arch Dis Child.* – 50:4. – 1975.
4. Sakala E.P., Leon Z.A., Rouse G.A. Management of antenatally diagnosed fetal ovarian cysts // *Obstet Gynecol Surv.* – 46:40. – 1991.
5. Ultrasound of congenital fetal anomalies Differential Diagnosis and Prognostic Indicators/Dario Paladini, Paolo Volpe // *Informa healthcare.* – 2007. – P. 264–265.
6. Brandt M.L., Luks F.I., Filiatrault D. et al. Surgical indications in antenatally diagnosed ovarian cyst // *J Pediatr Surg.* – 26:27. – 1991.
7. Meizner I., Levy A., Katz M. et al. Fetal ovarian cysts: Prenatal ultrasonographic detection and postnatal evaluation and treatment // *Am J Obstet Gynecol.* – 164: 87. – 1991.
8. Avni E.F., Godart S., Israel C. et al. Ovarian torsion cyst presenting as wandering tumor in a newborn: Antenatal diagnosis and postnatal assessment // *Pediatr Radiol.* – 13:16. – 1983.
9. Mc Keeven P.A., Andrews H. Fetal ovarian cysts: A report of five cases // *J Pediatr Surg.* – 23:35. – 1988.
10. Lindeque B.G., du Toit J.P., Muller L.M.M. et al. Ultrasonographic criteria for the conservative management of antenatally diagnosed fetal ovarian cysts // *J Reprod Med.* – 33:19. – 1988.
11. Cromblehome T.M., Graigo S.D., Garmel S. et al. Fetal ovarian cyst decompression to prevent torsion // *J Pediatr Surg.* – 32:144. – 1997.
12. Веропотвелян Н.П., Веропотвелян П.Н., Коротков А.В., Кодунов Л.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика и внутриутробная аспирация кисты яичника у плода // Эхография в перинатологии, гинекологии. III Ежегодный сборник научных трудов Украинской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии. – Кривой Рог, 1995. – С. 66–69.

# Досвід використання Диклоберлу в комплексній терапії запальних захворювань геніталій та аденоміозу

А.Г. Корнацька, І.Б. Вовк, Г.В. Чубей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Частота хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку, за даними МОЗ України, становить від 60 до 80% у структурі гінекологічної захворюваності населення нашої країни [1–3].

Зростання медико-соціального значення проблеми внутрішнього ендометріозу визначається не тільки його поширеністю, але й прогресивним перебігом, негативним впливом на репродуктивне здоров'я, нерідко пізньою діагностикою, що призводить до проведення радикальних оперативних втручань у жінок репродуктивного віку [4].

За наявності аденоміозу, поєданого з хронічними запальними процесами геніталій, спостерігається синдром «взаємної обтяженості» клінічних проявів, що призводить до тривалого перебігу обох захворювань, генералізації болю, розладів менструальної функції, репродуктивного та сексуального здоров'я. У той час як внутрішній ендометріоз викликає і підтримує активність хронічного запального процесу, загострення останнього сприяє прогресуванню аденоміозу – виникає класичне «хибне коло» [5, 6].

Характерною клінічною ознакою хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) у поєднанні з аденоміозом є больовий синдром, що прогресує, особливо виражений перед і під час менструацій. Крім того, притаманні дисменорея, альгоменорея, диспареунія, порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї, перименструальних кров'янистих виділень. Перелічені симптоми захворювання поєднуються в різні комбінації [7, 8].

Запалення (від латинського *inflammatio*) – це комплексний локальний та загальний патологічний процес, що виникає у відповідь на пошкодження або дію патогенного подразника та проявляється реакціями, які спрямовані на усунення продуктів пошкодження, і якщо можливо, то й агентів (подразників), а також максимальне для даних умов відновлення в зоні ураження.

Як відомо, провідна роль у генезі запальних реакцій належить простагландинам (ПГ). Використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у лікуванні запальних процесів є патогенетично зумовленим основним механізмом дії останніх. НПЗП пригнічують синтез ПГ шляхом інгібування синтезу ЦОГ-1 та ЦОГ-2 – ключових ферментів синтезу ПГ, знижують чутливість больових рецепторів до гістаміну, брадікініну та інших біологічно активних речовин. Тривале використання НПЗП сприяє зниженню бласттрансформації лімфоцитів, активності Т-лімфоцитів, еозинофілів, що реалізується в десенсибілізуючому впливі, необхідному в процесі терапії, а також поліпшенню процесів мікроциркуляції та реологічних властивостей крові за рахунок антиагрегантної і фібринолітичної активності (зниження синтезу простацикліну та тромбоксану  $A_2$  в тромбоцитах) [9].

Під час вибору НПЗП для лікування запальних процесів перевагу слід надавати препаратам зі збалансованою активністю щодо інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2, а також з найменшою гастроінтестинальною токсичністю та ризиком кардіоваскулярних (тромбоемболічних) ускладнень. Даним критеріям повною мірою відповідає препарат Диклоберл,

який є збалансованим інгібітором ЦОГ з додатковим впливом на 5-ЛОГ (ліпооксигеназу), що забезпечує високу гастроінтестинальну безпеку.

**Метою** даного дослідження була оцінка ефективності комплексної протизапальної терапії з використанням Диклоберлу у формі ректальних свічок у жінок із запальними процесами геніталій та аденоміозом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 жінок із запальними процесами геніталій, з яких у 50 діагностовано аденоміоз I–II ступеня. Загальноклінічні методи дослідження проводились згідно з рекомендаціями ВООЗ (1995) і включали вивчення характеру скарг, анамнезу хвороби, репродуктивного анамнезу Загальносоматичне та гінекологічне обстеження проводилось за загальними схемами.

Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів включало визначення видового і кількісного складу мікрофлори. Проведення аналізів та облік результатів здійснювали згідно з наказами МОЗ України № 59 від 10.02.2003 р. та № 620 від 29.12.2003 р. Діагностику хламідіозу здійснювали імуноферментним методом (тест-системи «ХламідБест», Новосибірськ) та методом бактеріоскопії. Уреаплазми виявляли культуральним методом шляхом висівання матеріалу в середовище з плаценти з урахуванням проби на уреазу. Гарднерельоз та бактеріальний вагіноз діагностували за допомогою комплексу методів: бактеріоскопії, оцінки рН слизу та амінового тесту (10% КОН).

Після проведеного клініко-лабораторного обстеження встановлення діагнозу всім хворим із запальними процесами геніталій проводилася комплексна протизапальна терапія з урахуванням виявленої мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів. У складі комплексного лікування призначали нестероїдний протизапальний препарат Диклоберл у формі ректальних свічок на ніч протягом 10 днів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наші дослідження встановили, що вік обстежених хворих у середньому був однаковим і становив  $29,1 \pm 1$  рік у жінок із запальними процесами геніталій (I група) та  $30,2 \pm 0,5$  року в жінок із поєднанням запальних захворювань статевих органів та аденоміозу (II група).

Основною скаргою хворих був больовий синдром, що турбував 66% жінок I та II групи. Найчастіше пацієнтки скаржилися на біль униз живота – 66% та 62% жінок, біль у попереку відзначали 24% та 34%, біль у крижах – 6% та 10% пацієнток. У більшій частині хворих больовий синдром мав періодичний характер (у 42% пацієнток I групи та 50% – II групи). Постійно біль турбував 20% жінок I групи і 16% – II групи. Пов'язували біль з менструальним циклом 22% жінок II групи.

Скарги на білі пред'являли 66% жінок I групи та 46% – II групи. Диспареунію відзначали 20% та 34% жінок відповідно. На безплідність пацієнтки вказували з приблиз-

но однаковою частотою. Так, первинну безплідність відзначали 12 пацієнток (24%) I групи та 18 (36%) – II групи. Вторинну безплідність виявлено в 15 (30%) та в 17 (34%) хворих відповідно.

Порушення менструального циклу відзначали 40% жінок із ХЗЗОМТ та 60% хворих з аденоміозом на тлі запальних процесів геніталій. Із порушень менструального циклу найчастіше відзначалася дисменорея – у 30% пацієнток I групи і в 38% II групи. Гіперполіменорея достовірно частіше спостерігалася у хворих з аденоміозом – 18% проти 4% у жінок із запальними процесами геніталій ( $p < 0,05$ ).

У жінок обох груп виявлено значну контамінацію статевих шляхів збудниками бактеріальних та вірусних інфекцій. За результатами бактеріоскопії встановлено, що в 32 (64%) жінок із ХЗЗОМТ та у 26 (52%) з аденоміозом на тлі запальних процесів геніталій виявлено неспецифічний вагініт.

За результатами бактеріологічного дослідження переважали гриби роду *Candida*, стафілококи, зокрема стафілокок епідермальний, стрептококи та ентерококи, у більшості випадків – в асоціаціях. Запальний процес, викликаний одним збудником, було виявлено у 12 жінок (24%) I групи та у 7 (14%) – II групи. Відповідно, у всіх інших хворих була асоціація мікроорганізмів. Найчастіше спостерігалася поєднання грибів роду *Candida* зі стафілококами та стрептококами – у 8 жінок (16%) I групи та в 9 (18%) – II групи; рідше виявлялися стафілококи в поєднанні зі стрептококами – у 5 жінок (10%) I групи та у 2 (4%) – II групи. У більшості жінок з аденоміозом на тлі запальних процесів геніталій виявлено асоціації з трьох і більше збудників, а саме у 23 (56%), що було достовірно більше, ніж у жінок із ХЗЗОМТ, – у 18 хворих (36%);  $p < 0,05$ . Концентрація різних видів патогенної та умовно-патогенної мікрофлори в жінок з запальними процесами геніталій перевищувала діагностичні рівні і становила від  $Ig$  3,38 КУО/мл до  $Ig$  5,6 КУО/мл.

Підвищення показників контамінації геніталій умовно-патогенною мікрофлорою супроводжувалося зменшенням висівання нормальної мікрофлори: стафілокок сапрофітний у концентрації  $Ig$  2,5 КУО/мл у пацієнток I групи та  $Ig$  3,05 КУО/мл у жінок II групи, лактобактерії –  $Ig$  2,67 КУО/мл та  $Ig$  2,0 КУО/мл відповідно.

Часто виявлялися інфекції, що передаються статевим шляхом, а саме – хламідіоз діагностовано у 8 жінок (16%) I групи та у 12 (24%) – II групи, уреамікоплазмоз – у 17 (34%) та 22 (44%) хворих відповідно. Гарднерельоз достовірно частіше виявлявся в жінок II групи – у 19 (38%) проти 8 хворих (16%) у I групі ( $p < 0,05$ ).

Після проведеного курсу комплексної терапії запальних захворювань геніталій згідно з клінічним протоколом № 582 від 15.12.2005 р. з використанням НПЗП Диклоберл у формі ректальних свічок спостерігалась нормалізація самопочуття та покращання об'єктивних даних у пацієнток обох груп. Частота больового синдрому у жінок з I групи зменшилася з 66 до 10%, диспареунії – з 20 до 6%, білей – з 66 до 14%, порушень менструального циклу – з 40 до 10%. У жінок з аденоміозом у поєднанні з запальними процесами геніталій частота виявлення больового синдрому після лікування зменшилась також з 66 до 10%, на білі скаржились 8% пацієнток проти 46% до лікування. Диспареунія після лікування встановлена у 6% і мала менш виражений характер. Менструальний цикл нормалізувався в більшості пацієнток. Тільки 6

хворих (12%) турбувала дисменорея. Клінічна ефективність призначеної терапії становила 86% при ХЗЗО та 88% у жінок з поєднанням аденоміозу та запальних процесів.

Після лікування встановлено позитивну динаміку мікробіологічних показників у пацієнток із запальними процесами геніталій, що проявлялося зменшенням спектра виділеної умовно-патогенної мікрофлори, а саме – відсутністю стрептокока фекального, стрептокока  $\beta$ -гемолітичного піогенного, ентеробактер, клебсієли, ацинетобактер, псевдомонад.

Кількісні показники висівання умовно-патогенних мікроорганізмів не перевищували діагностичний рівень і становили  $Ig$  3,9 КУО/мл у хворих з запальними процесами геніталій та  $Ig$  3,5 КУО/мл у жінок з поєднаною патологією, а лактобацили виявлено у 86% жінок із ХЗЗОМТ та у 80% пацієнток з аденоміозом на тлі запальних процесів геніталій; їх концентрація досягла показників норми ( $Ig$  5,9 КУО/мл та  $Ig$  6,1 КУО/мл відповідно). Застосування комплекс терапії сприяв зменшенню частоти виявлення уреамікоплазмозу у хворих із ХЗЗОМТ з 34 до 4% та у хворих з аденоміозом та запальними процесами геніталій з 44 до 4%. Хламідіоз після лікування в обстежених жінок не виявляли. Отже, мікробіологічної санації вдалося досягти у 86% хворих.

## ВИСНОВКИ

Основними проявами запальних процесів геніталій та аденоміозу є наявність вираженого больового синдрому, диспареунії та значна контамінація статевих шляхів асоціаціями умовно-патогенної флори у високих концентраціях та інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Проведення комплексної протизапальної терапії з використанням Диклоберлу у формі ректальних свічок є ефективним у 86% пацієнток і сприяє значному зменшенню больового синдрому та дисменореї в даного контингенту пацієнток.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Іванюта Л.І., Іванюта С.О. Сучасні принципи антимікробної терапії запальних захворювань органів малого таза // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 1 (25). – С. 129–131.
2. Сметник В.П., Марченко Л.А. Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 76–78.
3. Методика восстановительного лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков / Г.В. Литвинова, М.В. Марнопольская, О.А. Салатова, И.Е. Камышникова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – № 2. – С. 94–95.
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 317 с.
5. Іванюта Л.І., Барнаш А.М. Ефективність застосування лапароскопії в обстеженні та лікуванні жінок з поєднанням ендометріозу та трубноперитонеальної форми неплідності // Здоров'я жінчини. – 2004. – № 3 (19). – С. 126–129.
6. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. – СПб: 000 «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
7. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Применение левоноргестрел-релизинг системы (Мирена) при лечении аденомиоза // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 202–205.
8. Comments on laparoscopic excision of myometrial adenomyomas in patients with adenomyosis uteri and main symptoms of severe dysmenorrhea and hypermenorrhea / M.S. Yen, T.S. Yang, K.J. Yu, P.H. Wang // J Am Assoc Gynecol Laparosc. – 2004 Aug. – V. 11 (3). – P. 441–442.
9. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.



# Диклоберл®

diclofenac natrium

«Золотой стандарт»

противовоспалительной терапии!

Сбалансированный ингибитор ЦОГ-1

Достоверно более высокая эффективность, чем у селективных ингибиторов ЦОГ-2<sup>2</sup>

Не уступает в переносимости селективным ингибиторам ЦОГ-2<sup>3</sup>

Не влияет на метаболизм хряща<sup>4</sup>

Наличие всех лекарственных форм

Возможность индивидуального подбора дозы



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

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

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

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

# Опыт применения плазмафереза в акушерской практике на базе киевского городского родильного дома № 5

*М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, М.Л. Станишевская, С.Н. Жукова, В.Б. Аксенов*

Киевский городской родильный дом № 5

В статье представлены результаты применения мембранного плазмафереза при лечении некоторых патологий беременности – холестатического гепатоза, повышенного уровня антител при резус-конфликте, ряда неспецифических заболеваний. Проведено лечение 35 пациенток при разных сроках беременности – от 14 до 35 нед. Показано, что применение процедур плазмафереза при холестатическом гепатозе беременных является эффективным как в первой, так и во второй половине беременности, способствует быстрому улучшению общего состояния пациенток и постепенному снижению уровня трансаминаз. В случае резус-конфликта применение плазмафереза позволяет вдвое снизить титры антител и неоднократно используется для недопущения их повторного нарастания. Симптомы ряда заболеваний, проявляющихся при беременности (герпесвирусная инфекция, миастения), устраняются при применении процедур лечебного плазмафереза.

**Ключевые слова:** плазмаферез, резус-конфликт.

В клинической практике все чаще используют понятие «эфферентная терапия» – объединение разнообразных методов, направленных на снижение токсичности сред и выведение патологических сред из организма с целью изменения водного, газового, белкового состава крови при помощи экстракорпоральной гемокоррекции [1]. Одним из методов эфферентной терапии является плазмаферез, который включает в себя выведение из человеческого организма свободной жидкой части крови – плазмы.

Выделяют следующие лечебные эффекты плазмафереза:

- детоксикация – снижение концентрации токсинов, антигенов, антител на забираемое количество свободной жидкой части крови;

- реокоррекция – уменьшение вязкости крови, увеличение деформируемости эритроцитов, что создает условия для снижения периферического сопротивления, благодаря чему уменьшается нагрузка на сердечную мышцу;

- иммунокоррекция – изменение направленности иммунного эффекта, деблокирование иммунной системы [2].

В нашем лечебном учреждении используется мембранный плазмаферез, являющийся наиболее щадящим (сохраняет эритроциты в интактном виде), суть которого состоит в выведении из организма различных токсических или балластных продуктов за счет удаления плазмы путем фильтрации крови в плазмафильтрах [3].

В настоящее время мембранный плазмаферез как метод эфферентной терапии находит все более широкое применение в клинической практике. Так, например, он используется при заболеваниях сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аутоиммунные кардиомиопатии, облитерирующий атеросклероз периферических сосудов и др.), в пульмонологии (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, бактериальная пневмония, саркоидоз), гастроэнтерологии (язвенная болезнь желудка, аутоиммунный хронический гепатит, гепатит С, холестит, панкреатит, неспецифический язвенный колит и

т.д.), эндокринологии (сахарный диабет 1-го и 2-го типов, аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксический зоб), дерматологии, ревматологии, аллергологии, нефрологии, урологии, гематологии, болезнях накопления, гинекологии. В акушерской практике лечебный плазмаферез эффективен при лечении раннего и позднего гестоза беременности, резус-конфликта, гепатоза беременных, гестационного диабета, угрозы прерывания беременности, антифосфолипидного синдрома и в других случаях [4–8].

**Целью** настоящей работы было изучение возможности использования плазмафереза для положительного влияния на функцию гепатобилиарной системы у беременных с холестатическим гепатозом и снижения уровня антител при резус-конфликте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечебный плазмаферез проводился 35 женщинам с холестатическим гепатозом при сроке беременности 14–35 нед, 2 женщинам с резус-конфликтом при сроке беременности от 29 нед и до жизнеспособного родоразрешения и 1 женщине с миастенией при сроке беременности 34–35 нед. Все пациентки с холестатическим гепатозом предъявляли жалобы на интенсивный кожный зуд, усиливающийся в ночное время, тошноту, рвоту, чувство тяжести в правом подреберье, нарушения сна. Биохимическое исследование выявило значительное (5–20-кратное) увеличение уровня трансаминаз [9–11]. Курс мембранного плазмафереза проводился непрерывно-дискретным способом на аппарате Гемофер с помощью плазмафильтра ПФМ-800 и комплекта магистралей Гемос. Он включал 3 сеанса через день с удалением 600–900 мл плазмы, затем интервал 1 нед и еще 2 сеанса. В случае необходимости, в частности, при резус-конфликте или повторном повышении уровня трансаминаз (по результатам контроля уровня антител или трансаминаз) сеансы продолжались дольше для поддержания их допустимого уровня.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уменьшение кожного зуда отмечалось уже после 1-го сеанса плазмафереза, а полное его исчезновение – после 2-го и 3-го. Улучшались сон, аппетит, общее состояние беременных. Происходило постепенное снижение уровня трансаминаз до нормальных показателей, восстановление антирадикальной активности. Во всех случаях беременность пролонгировалась до доношенного срока. Полученные результаты совпадают с данными других авторов [9, 11]. В табл. 1 представлены результаты изменения показателей трансаминаз (АлАТ и АсАТ) у некоторых беременных в процессе проведения лечебного плазмафереза.

Как видно из представленных результатов табл. 1, уже после 3-го сеанса плазмафереза отмечалось значительное снижение показателей уровня ферментов, однако в некоторых случаях (№№ 3, 4, 5) наблюдали их повышение. Это может быть связано с выходом ферментов в кровь из клеток печени после

Таблица 1

Изменение биохимических показателей крови беременных с гепатозом в процессе лечения плазмаферезом

№ №	Изменение показателей АлАТ, ед./л			Изменение показателей АсАТ, ед./л			Срок беременности (недели)
	До плазмафереза	После 3-го плазмафереза	После 5-го плазмафереза	До плазмафереза	После 3-го плазмафереза	После 5-го плазмафереза	
1	143	85	43	135	91	31	29-30
2	47,5	31,73		354,3	35,5		30-31
3	220	154	160	193	271	143	32
4	124,3	204,1	46	66,1	52		32
5	311	332	303	392	372	372	32
6	158	76,6		97,8	47,5		23
7	92,5	47,5	44,9	31,7	34,3	23,8	14
8	380	265	171,9	267	137	108,4	30-31
9	252	150	31,7	153	87,2	55,5	34-35
10	200	60	140	206	89	87	32-33
11	52,8	39,8		50,2	52,8		27-28

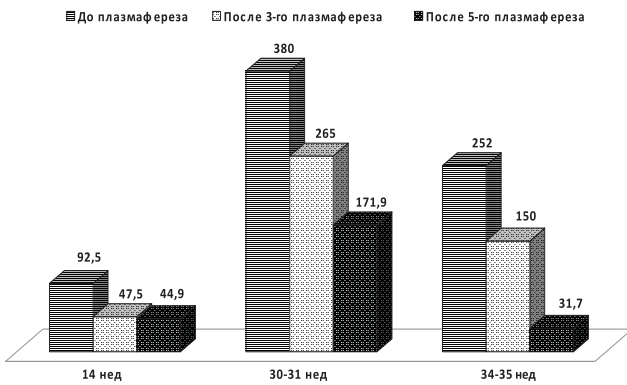


Рис. 1. Изменение показателей АлАТ у беременной с гепатозом в разные сроки гестации

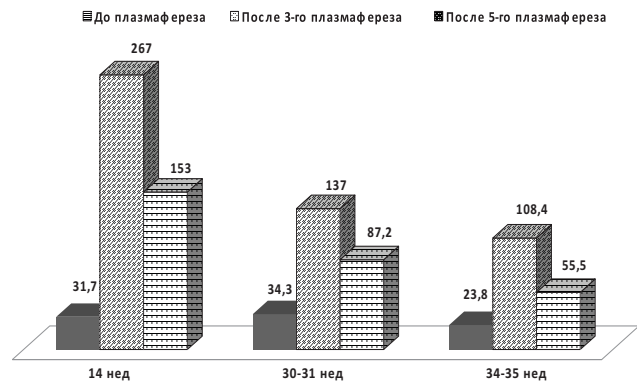


Рис. 2. Изменение показателей АсАТ у беременной с гепатозом в разные сроки гестации

ее интенсивного промывания. Такая картина наблюдалась и в нескольких случаях после 5-го сеанса плазмафереза (№№ 3, 10). Некоторые пациентки не отреагировали значительным снижением уровня ферментов даже через 1 нед после 5-й процедуры плазмафереза. Так, у № 3 уровень АлАТ хотя и снизился с 220 до 160 ед./л, а АсАТ – со 193 до 143 ед./л, но их показатели продолжали оставаться очень высокими. Однако дальнейшее наблюдение за данной беременной показало, что уже через 3 нед эти показатели снизились до 92,54 и 53,80 ед./л соответственно, а затем вообще нормализовались [10].

Интересные данные представлены под №№ 7–9. Эти результаты были получены при лечении одной и той же пациентки в разные сроки беременности – 14 нед, 30–31 нед и 34–35 нед, т.е. в первой и второй половине беременности. При всех сроках отмечено снижение уровня трансаминаз, однако степень снижения была различной. В связи с тем, что в 30–31 нед показатели хотя и упали, но все же оставались высокими, через 3 нед был проведен еще 1 цикл процедур, после чего уровни ферментов снизились почти до нормы. Данные по этой пациентке представлены на рис. 1 и 2.

Проведено лечение 2 беременных с резус-конфликтом. В одном случае титр антител составлял 1:64. Проведение цикла плазмафереза позволило снизить его до 1:32. По истечении 2–3 нед титр антител вновь повысился до 1:64, что потребовало проведения повторного цикла плазмафереза. Такой контроль за изменением уровня антител с периодическим повторением процедур плазмафереза позволил поддер-

живать титр антител на уровне 1:32 вплоть до родоразрешения. У второй пациентки с резус-конфликтом при сроке 29 нед были определены антитела в титре 1:256. после проведения курса плазмафереза титр снизился до 1:128. Как и в первом случае, контроль их уровня и периодическое лечение с помощью плазмафереза позволили не допустить повышения титра антител вплоть до родов в срок 34–35 нед.

Кроме описанных выше случаев применения плазмафереза, нами было проведено лечение данным методом пациенток с выраженной миастенией(1), герпесвирусной инфекцией(1) и антифосфолипидным синдромом(3). Во всех случаях отмечали как улучшение общего состояния пациенток, так и нормализацию биохимических показателей крови.

Пациентке с миастенией процедуру плазмафереза проводили ежемесячно, благодаря чему был отменен прием специфического препарата калимин.

Таким образом, применение процедуры плазмафереза при различной патологии в акушерской практике позволяет сделать вывод о его эффективности, адекватности и перспективности использования.

### ВЫВОДЫ

1. Применение процедур плазмафереза при холестатическом гепатозе беременных является эффективным как в первой, так и во второй половине беременности.
2. Применение лечебного плазмафереза способствует быстрому улучшению общего состояния пациенток и посте-

пенному снижению уровня трансаминаз вплоть до нормальных показателей, даже после завершения процедур.

3. При повторном значительном повышении показателей уровня ферментов возможно неоднократное использование цикла процедур плазмафереза.

4. В случае резус-конфликта применение плазмафереза позволяет вдвое снизить титры антител и неоднократно используется для недопущения их повторного нарастания.

5. Применение процедур лечебного плазмафереза показано в различные периоды гестации для устранения симптомов ряда заболеваний, проявляющихся при беременности.

#### Досвід застосування плазмаферезу в акушерській практиці

**М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, М.Л. Станішевська, С.М. Жукова, В.Б. Аксьонов**

У статті представлені результати застосування мембранного плазмаферезу в лікуванні деяких патологій вагітності – холестатичного гепатозу, підвищеного рівня антитіл при резус-конфлікті, ряду неспецифічних захворювань. Проведене лікування 35 пацієнток із різними термінами вагітності – від 14 до 35 тиж. Показано, що застосування процедур плазмаферезу в разі холестатичного гепатозу вагітних є ефективним як у першій, так і в другій половині вагітності і сприяє швидкому покращанню загального стану пацієнток та поступовому зниженню рівня трансаминаз. У випадку резус-конфлікту застосування плазмаферезу дозволяє двічі знизити титри антитіл та неодноразово використовується для недопущення їх повторного зростання. Симптоми ряду захворювань, що проявляються під час вагітності (герпесвірусна інфекція, міастенія), усуваються при застосуванні процедур лікувального плазмаферезу.

**Ключові слова:** плазмаферез, резус-конфлікт.

#### Experience of plasmapheresis application in obstetrical practice

**M. V. Makarenko, D. O. Govseiev, M. L. Stanishevskaya, S. M. Zhukova, V. B. Aksenov**

Results of membrane plasmapheresis application in treatment of several pathologies of pregnancy – choleostatic hepatitis, increased anti-

body level in rhesus incompatibility, some non-specific diseases are presented in the article.

Treatment of 35 patients at different pregnancy terms (14-35 weeks) was performed. It has been shown that plasmapheresis procedures application during choleostatic hepatitis is efficient both in the first and second pregnancy halves. It enables quick improvement of patients' general state and gradual decrease of transaminases level. In the case of rhesus incompatibility, application of plasmapheresis allows twice decrease of antibody titers and is used for several times to prevent their repeated increase. Symptoms of different diseases manifested during pregnancy (herpes viral infection, myasthenia) are removed by therapeutic plasmapheresis procedures.

**Key words:** plasmapheresis procedures, rhesus incompatibility.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Ю.А., Шабалин В.Н., Заривчакский М.Ф., Селиванов Е.А. Руководство по общей и клинической трансфузиологии. – СПб.: Фолиант, 2003. – 598 с.
2. Практическая трансфузиология / Под ред. Козинца Г.И. Практическая медицина. – М., 2005. – 542 с.
3. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М., 2002. – 270 с.
4. Костюченко А.И. Эфферентная терапия. – СПб., 2000. – 432 с.
5. Говоруха И.Т. О роли методов экстракорпоральной терапии при невынашивании беременности // Медико-социальные проблемы семьи. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 25–28.
6. Вановская И.В. Применение плазмафереза в лечении осложненной беременности / И.В. Вановская и др. // Материалы науч.-практич. конф. «Лечебный плазмаферез». – СПб., 1997. – С. 87–88.
7. Бенедиктов И.И. Патология печени и беременность // Акушерство и гинекология. – 1974. – № 3. – С. 54–55.
8. Бугаев Г.К. Применение гемосорбционных технологий в лечении позднего гестоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 20 с.
9. Бабак О.Я. Синдром холестаза (причины, механизмы развития, проявления та принципы лечения) // Диагностика та лікування. – 2003. – № 2. – С. 27–32.
10. Закревский А.А. Некоторые показатели функции печени при физиологически протекающей беременности / А.А. Закревский, Л.В. Диденко, В.К. Тищенко // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 3. – С. 11–14.
11. Линева О.И. Клиника и лечение холестатического гепатоза / О.И. Линева, Е.Ю. Осадченко, С.А. Нестеренко // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 15–17.
12. Трансфузиология. Нормативні, директивні, правові документи: Зб. нормативних документів / Гол. редактор Заболотько В.М. – К.: МНІАЦ мед. статистики МВЦ «Медінформ», 2006. – 552 с.

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### АСТМА У РЕБЕНКА – СЛЕДСТВИЕ НЕВРОЗА У МАТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Стресс во время беременности может стать причиной астмы у ребенка, выяснили британские исследователи из Бристольского университета. Риск развития астмы повышается на 60% из-за излишней тревожности будущей матери.

Ученые объясняют, что во время стресса в организме беременной женщины вырабатываются гормоны, которые негативно влияют на развитие иммунной системы плода. Причем, проблемы с иммунитетом могут проявиться не сразу.

Результаты исследований с участием беременных женщин и наблюдение за здоровьем их детей в разном возрасте также подтвердили версию о том, что у людей, генетически предрасположенных к астме, стресс может вызвать ее развитие.

*neboley.com.ua*



# Пути снижения преэклампсии у многоорожавших женщин

Ю.П. Вдовиченко, Сухейль Сулейман Салама Абу Мустафа

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Изучены основные особенности клинического течения преэклампсии у женщин в зависимости от паритета. Как показали результаты проведенных исследований, использование предлагаемой нами методики у многоорожавших женщин позволяет существенно снизить частоту преэклампсии за счет тяжелых форм, а также улучшить перинатальные исходы родоразрешения. Подтверждением клинических различий между группами является функциональное состояние фетоплацентарного комплекса и снижение частоты гемостазиологических и гемодинамических нарушений у многоорожавших женщин.

**Ключевые слова:** преэклампсия, многоорожающие женщины, профилактика.

Охрана материнства и детства является приоритетным направлением охраны здоровья. Снижение показателей материнской и перинатальной смертности является наиболее важной задачей в работе как научных коллективов, так и в практическом здравоохранении.

По заключению комитета экспертов ВООЗ (2010), многочисленные роды и частые беременности являются универсальными факторами риска. В соответствии с современными данными литературы [1–4], у многоорожавших женщин, по сравнению с перво- и повторнородящими, намного чаще встречаются заболевания, которые относятся к региональной патологии: анемия, пиелонефрит, нейроциркуляторная астеня, гипертоническая болезнь и печеночная патология. Кроме того, у них имеется более высокий уровень анемии беременных и преэклампсии, клиническое течение которых более тяжелое. В свою очередь, это приводит к значительной частоте осложнений в родах и в послеродовой период [1, 2].

В течение последних десятилетий преэклампсия продолжает оставаться достаточно актуальной акушерской проблемой [1–4]. Это обусловлено постоянно меняющейся клинической картиной, высоким уровнем соматической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста, использованием широкого арсенала современных медикаментозных и физических факторов, которые влияют на материнский организм, и др. [1–4]. Несмотря на тот факт, что многие научные коллективы нашей страны и за рубежом работают над решением этой важной проблемы, частота и степень выраженности материнской и перинатальной патологии в данной группе остается достаточно высокой.

Несмотря на значительное количество научных публикаций по каждой проблеме самостоятельно, вопросы профилактики преэклампсии у многоорожавших женщин раньше не поднимались, хотя их актуальность не вызывает сомнений.

**Целью** настоящего научного исследования является снижение частоты преэклампсии у многоорожавших женщин на основе изучения клинико-эхографических, доплерометрических, эндокринологических, гемостазиологических и гемодинамических особенностей, а также разработка комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сначала был проведен клинико-статистический анализ 150 случаев преэклампсии в зависимости от паритета, при этом были выделены следующие группы: I группа – 50 перво-

родящих с преэклампсией; II группа – 50 повторнородящих с преэклампсией; III группа – 50 многоорожавших с преэклампсией.

Затем было проведено клинико-лабораторное и функциональное обследование 100 многоорожавших женщин, которые были разделены на две группы: IV группа – 50 многоорожавших женщин, получавших общепринятые лечебно-профилактические мероприятия; V группа – 50 многоорожавших женщин, получавших лечение по разработанной нами методике.

Контрольную группу составили 50 первородящих без акушерской и соматической патологии, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Общепринятые лечебно-профилактические мероприятия включали: использование антигипоксантов (витамин E); антиагрегантов (курантил, трентал, компламин); спазмолитиков (но-шпа, папаверин) и комплексы витаминов и минералов [1, 2].

Основным отличием предлагаемой нами методики является использование лечебно-профилактического комплекса антигемотоксических препаратов фирмы «Хель» в такие сроки беременности: в 18–20 нед (формирование фетоплацентарного комплекса); в 28–30 нед (в эти сроки наиболее часто развивается преэклампсия) и в 36–38 нед (начинается родовая подготовка) следующими препаратами: Коензиме композитум и Ангио-Ингель по такой схеме: по 1 ампуле внутримышечно через 1, 2, 3, 4 и 5 дней (всего на курс 5 инъекций в течение 20 дней). Дополнительно к этому применяли в эти же сроки беременности препарат «HAES-STERIL 6%» в дозе 2–3 мл/кг 1 раз в 3 дня, всего 4–5 введений.

Научным обоснованием предлагаемой методики является тот факт, что многоорожающие женщины имеют высокий уровень сопутствующей экстрагенитальной патологии (чаще всего заболевания пищеварительного тракта и печени, а также нейроциркуляторную дистонию), а также акушерских и перинатальных осложнений на фоне выраженных гемостазиологических и гемодинамических нарушений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что частота сочетанных форм преэклампсии возрастает по мере паритета: у первородящих – 38%; у повторнородящих – 52% и у многоорожавших – 94%. В структуре преэклампсии у первородящих преобладает легкая степень (62%); у повторнородящих – легкая (46%) и средняя степень тяжести (28%); у многоорожавших женщин чаще встречается тяжелая (42%) и средняя степень тяжести (32%), а в каждом десятом наблюдении – эклампсия (10%).

Клинические симптомы преэклампсии появляются у первородящих в большинстве случаев (68%) в 33–35 нед; у повторнородящих – в 33–35 нед (48%) и в 29–32 нед (32%); у многоорожавших – в 20–28 нед (34%), в 29–32 нед (40%) и в 33–35 нед (24%). Частота всех трех классических симптомов преэклампсии (гипертензия + отеки + протеинурия) составляет у многоорожавших женщин 62%; у повторнородящих – 36% и у первородящих – 24% соответственно.

Родоразрешение многорожающих женщин с преэклампсией характеризуется высокой частотой преждевременного разрыва плодных оболочек (48%); аномалий родовой деятельности (42%) и акушерских кровотечений (32%), что приводит к высокому уровню кесаревых сечений (34%), а в структуре показаний ведущими являются неэффективное лечение преэклампсии (47,1%), эклампсия (29,4%) и преждевременная отслойка плаценты (23,5%).

Перинатальные исходы родоразрешения многорожающих женщин с преэклампсией характеризуются высокой частотой интранатальной асфиксии (32%), задержки внутриутробного развития плода (26%) и родового травматизма (8%). В ранний неонатальный период наблюдается значительный уровень постгипоксической энцефалопатии (24%), реализации внутриутробного инфицирования (12%); геморрагического синдрома (8%) и гипербилирубинемии (6%). Суммарные перинатальные потери составляют 80%.

Компенсированные эхографические изменения функционального состояния фетоплацентарного комплекса у многорожающих женщин перед родоразрешением составляют 44%, субкомпенсированные – 20% и декомпенсированные – 10%. Изменения маточно-плацентарно-плодового кровотока характеризуются усилением кровотока в сосудах пуповины и матки при одновременном снижении у плода. Дисгормональные нарушения проявляются уменьшением уровня эстриола, прогестерона, хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена на фоне одновременного увеличения уровня кортизола.

Гемостазиологические нарушения у многорожающих женщин начинаются с 18–20-й недели и касаются тромбоцитного звена гемостаза (снижение числа тромбоцитов при одновременном увеличении их спонтанной агрегации) и активности факторов «внутреннего» пути свертывания крови (увеличение протромбинового индекса и укорочение активированного частичного тромбопластинового времени). В 28–30 нед дополнительно происходит снижение антикоагулянтного потенциала крови (уменьшение содержания антитромбина III и увеличение содержания фибриногена), что можно трактовать как хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, на фоне которого повышается риск развития преэклампсии.

У многорожающих женщин наблюдается стойкая тенденция к снижению всех показателей центральной гемодинамики (в 28–30 нед) и изменению кислотно-основного состояния крови (в 18–20 нед) в сторону метаболического ацидоза, на что указывает дефицит оснований и снижение уровня истинного бикарбоната. Указанный ацидоз частично компенсируется увеличением парциального давления O<sub>2</sub> и на-

сыщения им гемоглобина с одновременным снижением насыщения крови углекислотой, что обусловлено преобладанием грудного типа дыхания.

Использование предлагаемых лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту различных форм преэклампсии (с 32 до 14%) и одновременно увеличить уровень легкой степени тяжести (с 25 до 57,1%) на фоне снижения средней (с 31,2 до 28,6%) и тяжелой степени (с 31,2 до 14,3%). Основные клинические проявления начинаются после 33 нед (60%), а частота максимального клинического проявления (наличие всех трех симптомов преэклампсии) снижается с 70 до 32%.

## ВЫВОДЫ

Как показали результаты проведенных исследований, использование предлагаемой нами методики у многорожающих женщин позволяет существенно снизить частоту преэклампсии за счет тяжелых форм, а также улучшить перинатальные исходы родоразрешения. Подтверждением клинических различий между группами является функциональное состояние фетоплацентарного комплекса и снижение частоты гемостазиологических и гемодинамических нарушений у многорожающих женщин.

### Decrease ways of preeclampsia at multipara women J.P. Vdovychenko, Suhejl Sulejman Salama Abu Mustafa

The basic features of clinical current preeclampsia at women are investigated depending on parity. As have shown results of the lead researches use of a technique offered by us at multipara women allows to lower essentially frequency preeclampsia due to heavy forms, and also to improve perinatal outcomes delivery. Acknowledgement of clinical distinctions between groups is the functional condition fetoplacental a complex and decrease in frequency hemostaziological and hemodinamice infringements at multipara women.

**Key words:** preeclampsia, multipara women, preventive maintenance.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Закиров И.З., Кепжаев Ш.О. Течение и исход беременности и родов у многорожавших женщин // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 31–33.
2. Мухитдинова Т.К. Значение гемостазиологического скрининга у беременных, рожениц и родильниц в условиях Узбекистана // Физиология и патология гемостаза. – Полтава, 2008. – С. 212.
3. Радзинский В.Е. Проблемы материнской смертности в мировой перспективе // Вестн. акуш.-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 5–10.
4. Hammad A.E. Women and health security //Wld Hlth Statist. Quart. – 2006. – V. 49, № 2. – P. 74–77.

# Хроническая венозная недостаточность во время беременности. Лиотон 1000 гель: опыт лечебно-профилактического применения

Т.Г. Романенко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины

**Фармакологическая терапия хронической венозной недостаточности (ХВН) основывается на применении лекарственных средств, действие которых направлено на стабилизацию структурных компонентов венозной стенки, повышение ее тонуса и улучшение микроциркуляции.**

**В статье приведены данные об эффективности применения препарата Лиотон 1000 гель у беременных с целью лечения ХВН и профилактики венозных осложнений.**

**Ключевые слова:** хроническая венозная недостаточность, лечение, профилактика, Лиотон 1000 гель.

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) является наиболее распространенной сосудистой патологией. Около 20% мужчин и 40% женщин страдают различными формами данного заболевания. Ежегодный прирост ВБВНК достигает 2,5%. К наиболее важным этиологическим факторам развития варикозной болезни нижних конечностей относят [2]:

- наследственную предрасположенность (наличие данной патологии у обоих родителей повышает риск наследования болезни до 60%);
- половую принадлежность – женщины болеют в 1,5–2 раза чаще (этому способствуют беременность, гормональные нарушения);
- избыточная масса тела (увеличение массы тела на 20% приводит к пятикратному увеличению риска развития ВБВНК);
- длительные статические нагрузки и малая двигательная активность.

По данным разных авторов [1–3], хроническая венозная недостаточность (ХВН) встречается в популяции с частотой от 7 до 51,4%, у женщин данная патология встречается чаще и составляет от 62,3 до 77%.

Физиологическая гиперэстрогения оказывает прокоагулянтное действие. Увеличивающееся во время беременности содержание прогестерона приводит к стимуляции дегенеративно-дистрофических изменений коллагеновых и эластических волокон, что приводит к снижению тонуса вен и расширению их просвета, что дополнительно усугубляется развитием артериоло-веноулярного шунтирования [5, 7].

После завершения плацентации происходит увеличение объема циркулирующей крови, снижение венозного тонуса, что приводит к дилатации вен, относительной несостоятельности клапанов и значительному замедлению кровотока [3].

Механическое действие увеличивающейся матки на вены брюшной полости прогрессивно нарастает с развитием беременности. Кроме того, в связи с увеличением массы тела возрастает нагрузка на клапаны вен, приводящая к снижению венозной перфузии, застою крови и уменьшению венозного возврата к сердцу, с последующим развитием тканевой гипоксии и замыканием «порочного круга».

Патогенез ХВН в целом следует рассматривать как развитие дисфункции клапанного аппарата, обеспечивающего центростремительный ток венозной крови. Возникновение функциональной и анатомической несостоятельности кла-

панных синусов приводит к возникновению вертикального и горизонтального патологического рефлюкса крови как в системе подкожных, так и глубоких вен нижних конечностей [4].

Клинические проявления ХВН в виде варикозной болезни вен нижних конечностей и внешних половых органов, которые дебютируют во время беременности или усиливаются в течение гестационного периода, увеличивают риск тромботических осложнений и могут иметь летальный характер как для матери, так и плода, существенно влияя на показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [5]. По завершению беременности такие проявления могут частично регрессировать или оставаться на всю жизнь [2]. Авторами изучены закономерности регуляции венозной системы, некоторые звенья патогенеза заболевания, предложены эффективные методики его диагностики, профилактики и лечения [6].

Диагностика ХВН основана на сборе анамнеза, физикальном исследовании, ультразвуковой доплерографии и данных рентгеноконтрастной флебографии. В настоящее время, кроме данных осмотра, в диагностический алгоритм входит только дуплексное сканирование вен.

Основными целями лечения ХВН является повышение венозного тонуса, стимуляция лимфооттока, устранение микроциркуляторных расстройств.

Большинство исследователей отмечают преимущество консервативных методов лечения ХВН над оперативными во время беременности и в течение 1 года после родов [1, 4, 7].

Фармакологическая терапия ХВН основывается на применении лекарственных средств, действие которых направлено на стабилизацию структурных компонентов венозной стенки, повышение ее тонуса и улучшение микроциркуляции. Следует предостеречь от бездумного назначения тех или иных видов терапии. Только их разумное сочетание может быть залогом успеха в лечении ХВН. Грамотное, патогенетически направленное лечение позволяет в течение довольно короткого времени, как правило 3–4 нед, добиться компенсации венозного кровотока и ликвидировать клинические проявления осложнений.

Отсутствие данных о побочном влиянии большинства венотоников дает возможность применять их во время беременности – как местно, так и системно. Исключение составляют производные эрготинов, которые абсолютно противопоказаны в это время [4].

Препарат Лиотон 1000 (Berlin-Chemie Menarini) – удерживающий гель, 1 мм<sup>3</sup> которого содержит 1000 МЕ высокоочищенного гепарина. Препарат зарегистрирован в Украине, разрешен к применению во время беременности и лактации.

За последние годы многие отечественные авторы проводили клинические исследования с применением местного венотоника Лиотон 1000.

**Цель** нашего исследования – оценка эффективности применения препарата Лиотон 1000 гель у беременных с факторами риска развития ВБВНК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Киевского областного центра охраны здоровья матери и ребенка в отделении патологии беременности за период 2009–2011 гг. мы наблюдали 60 беременных с факторами риска развития ВБВНК и признаками развития ХВН во время беременности. Все обследованные были разделены на 2 группы: I группа – 30 женщин, которые применяли препарат Лиотон 1000 гель 2 раза в день на кожу нижних конечностей в течение 2 мес, II группа – 30 пациенток, которым не проводились лечебно-профилактические мероприятия.

К преимуществам использования Лиотон 1000 геля следует отнести его комплексное патогенетическое воздействие и хорошую проникающую активность, что обеспечивает венотонизирующее, обезболивающее, противовоспалительное действие. Терапевтический эффект от применения Лиотон 1000 геля заключается в его антикоагулянтной и антитромботической активности, уменьшении отека и дополнительных фармакологических свойствах, вносящих вклад в комплексное лечебное действие, а так же в ослаблении активности гиалуронидазы, повышении фибринолитических свойств крови.

Воздействие препарата позволяет говорить о патогенетическом характере проводимой терапии. Препарат быстро всасывается, обеспечивая наиболее высокую концентрацию гепарина в тканях по сравнению с другими препаратами для местного применения, в особенности с кремами и мазями, кроме того, это позволяет сочетать его с компрессионным трикотажем.

Всем женщинам было проведено общеклиническое обследование, осмотр конечностей, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей с дуплексным сканированием в начале исследования и по прошествии курса лечения, а так же после родов. У всех женщин в динамике оценивали клинический анализ крови и гемостазиограмму.

Для оценки выраженности симптомов использовали анкетирование, каждый параметр оценивался по 10-балльной шкале.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние гемостаза имеет прямое отношение к качеству кровотока в маточно-плацентарном комплексе, и его нарушение, несомненно, может привести к хронической внутриутробной гипоксии плода. Для оценки системы гемостаза были изучены показатели гемостазиограммы, которые выявили некоторые отклонения (таблица). Так, фибриноген был повышен у пациенток обеих групп, но выше у беременных I группы. Показатель АПТВ был, наоборот, ниже у беременных II группы. Антитромбин III был значительно ниже в I группе (59,1±2,3) по сравнению с беременными II группы.

На основании анализа данных гемостазиограммы и при наличии сопутствующей патологии назначались венотоники системного действия.

Сроки гестации в начале наблюдения колебались в пределах 14–22 нед. Женщины достоверно не различались по возрасту (средний возраст 32,4±0,4 года), анамнестическим данным, паритету родов (повторнородящие составляли в среднем 59%).

Все женщины доносили беременность, оценка по шкале Апгар новорожденных была в среднем 7±1,3 балла. Оперативным путем были родоразрешены 19,6% женщин I группы и 22,4% – II. Средний объем кровопотери после родов через естественные родовые пути не превышал физиологической, а после кесарева сечения в обеих группах колебался в пределах 550–700 мл.

Женщины I группы, применявшие Лиотон 1000 гель, отмечали отсутствие или уменьшение спонтанной боли в ко-

## Показатели гемостазиограммы у беременных исследуемых групп до лечения

Показатели	Группа I, n=30	Группа II, n=30
Фибриноген, г/л	7,3±0,6	6,7±0,4
АПТВ, с	44,1±1,5	40,2±1,8
ПТИ	115,1±3	107,2±3,2
Антитромбин III	59,1±2,3	61,7±1,5
Тромбоэластограмма	9,5±0,7	11,4±1
Кальций	1,9±0,04	2,1±0,04

нечностях (75% по сравнению с 23% во II группе), не отмечали болезненности при пальпации и эритематозных покраснений по ходу вен (89% и 78% соответственно).

На фоне использования препарата Лиотон 1000 гель уменьшились отеки конечностей, частота ощущения «тяжести» в ногах после применения снизилась на 40%, парестезий – на 73%. Практически все пациентки I группы отмечали уменьшение или отсутствие зуда (98%).

Субъективно улучшение состояния нижних конечностей отметили все женщины, применявшие препарат Лиотон 1000. На фоне применения геля Лиотон 1000, согласно анкетным данным, отмечено снижение проявлений усталости, тяжести и боли в ногах на фоне терапии и после ее прекращения. Достоверных изменений результатов лабораторных исследований между женщинами обеих групп не выявлено, в том числе относительно гемостазиограммы.

Все женщины удовлетворительно переносили лечение и полностью прошли курс без побочных эффектов и аллергических реакций. На фоне использования Лиотон 1000 геля удалось избежать развития тромбозов, тогда как во II группе у 2 женщин был диагностирован послеродовой флебит вен нижних конечностей.

Таким образом, у всех беременных, принимавших Лиотон 1000 гель, лечение было расценено как эффективное.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность геля Лиотон 1000 для профилактики ВБВНК у беременных с ХВН. К преимуществам препарата следует отнести: комплексное патогенетическое воздействие и легкое проникновение в ткани, выраженную клиническую эффективность, переносимость и безопасность у беременных. Местное применение препарата достоверно уменьшает выраженность жалоб, способствует повышению качества жизни и благоприятствует нормальному течению беременности при ХВН.

Хронічна венозна недостатність під час вагітності. Літон 1000 гель: досвід лікувально-профілактичного застосування  
Т.Г. Романенко

Фармакологічна терапія хронічної венозної недостатності (ХВН) ґрунтується на застосуванні лікарських засобів, дія яких спрямована на стабілізацію структурних компонентів венозної стінки, підвищення її тону і поліпшення мікроциркуляції. У статті наведено дані про ефективність застосування препарату Ліотон 1000 гель у вагітних з метою лікування ХВН та профілактики венозних ускладнень.

**Ключові слова:** хронічна венозна недостатність, лікування, профілактика, Ліотон 1000 гель.



# Ліотон 1000<sup>®</sup>

гепарин

гель



- зменшує набряки та біль
- запобігає тромбоутворенню



**це чудеса, ніг здоров'я та краса!**

**Chronic venous insufficiency during pregnancy – Lioton 1000 gel, the experience of health care use**

**T.G. Romanenko**

Pharmacologic therapy of chronic venous insufficiency based on the use of drugs whose action is aimed at stabilizing the structural components of the vein wall, increasing its tone and improvement of microcirculation. The article presents data on the efficacy of the drug Lioton-1000 gel in pregnant women in order to treat chronic venous insufficiency and prevention of venous complications.

**Key words:** *chronic venous insufficiency, treatment, prophylaxis, Lioton 1000 gel.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Артымук Н.В. Варикозное расширение вен органов малого таза // Рос. вест. акуш.-гинеколога. – 2007. – № 6. – С. 74–77.
2. Буданов П.В., Асланова П.А. Со-временные возможности профилак-тики и лечения венозной недостаточности во время беременности // Гинекология. – 2009. – № 6. – С. 10–14.
3. Галич С.Р., Шпак І.В. Лікування хронічної венозної недостатності у вагітних // Здоров'я України. – 2007. – № 5. – С. 72–73.
4. Резниченко Г.И., Антонюк И.Л. Профилактика тромбозомболических осложнений у беременных группы риска //Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування. Матеріали І Української конф. – К., 2004. – С. 150–152.
5. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Замятина А.В. Патогенетические аспекты и особенности консервативной терапии острого тромбофлебита у беременных // Гинекология. – 2007. – № 9 (2). – С. 14–20.
6. Bauersachs J., Fleming I., Busse R. Pathophysiology of chronic venous insufficiency // Phlebology. – 1996. – № 11. – P. 16–22. Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaidis A.N. et al. //Angiology. – 2002. – V. 53 (2). – P. 119–130.
7. Krasinski Z, Sajdak S, Staniszewski R. et al. Pregnancy as a risk factor in development of varicose veins in women // Ginekol Pol. – 2006. – V. 77 (6). – P. 441–449.

# Гипергомоцистеинемия и беременность

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй

Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

В обзоре литературы представлено описание современной роли полиморфных вариантов гена MTHFR и других форм генетической тромбофилии, определение концентрации го-моцистеина, а также проведено комплексное обследование 192 пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе. Данные проведенного малого обзора и собственных исследований подтверждают, что гипергомоцистеинемия играет важную роль в развитии различной акушерской и перина-тальной патологии. Следовательно, определение мутации гена MTHFR и уровня концентрации в сыворотке крови го-моцистеина рекомендуется включить в комплекс обследо-вания пациенток с отягощенным акушерским анамнезом при планировании беременности.

**Ключевые слова:** беременность, го-моцистеин.

Данными многочисленных исследований в области патогене-за гестоза была доказана значимость гиперкоагуляци-онных нарушений, имеющих, в частности, и в маточно-пла-центарном кровотоке, где главную роль в развитии гиперкоа-гуляции играет дефицит эндогенного гепарина. G.A. Dekker, H.P. Van Geijn [9] рассматривают причины этого явления и делают акцент на генетическое происхождение гиперкоагуля-ции – гомо- и гетерозиготную гипергомоцистеинемию (ГГЦ) – врожденный дефицит антикоагулянта протеина S и антифо-сфолипидного синдрома, которые легко провоцируют артери-альные тромботические процессы путем неблагоприятного влияния на взаимодействие эндотелий – тромбоциты. У 17% беременных с гестозом, тестированных на ГГЦ, установлена сниженная активность ферментов, трансформирующих го-моцистеин в метионин или цистеин [9].

В последние 15 лет активно обсуждается вопрос о роли го-моцистеина в развитии сосудистой патологии, проявляю-щейся микроангиопатиями, венозными или артериальными тромбозами, приводящими у некоторых беременных к раз-витию инфарктов внутренних органов и инсультов головно-го мозга.

В зарубежной литературе широко освещается данная проблема и установлено, что одним из главных факторов риска возникновения рецидивирующего тромбоза, инфарк-та и ишемии органов является ГГЦ [1–4]. Ю.Э. Доброхото-ва и соавторы [6] отмечают, что впервые связь го-моцистеи-нурии с сосудистыми расстройствами описали J. Gibson и соавторы в 1964 г. В дальнейшем K. Me Cully в 1981 г. дока-зал связь между повышенным уровнем го-моцистеина в кро-ви и ранним развитием атеросклероза. Затем в широком плане исследователями освещались развитие тромбозов глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, некоторых психических заболеваний (эпи-лепсия) и др.

M.G. Walkge и соавторы [7], позднее В.М. Сидельникова [8] связывают ГГЦ с развитием синдрома Дауна.

L. Quege и соавторы [5] сообщают, что ГГЦ может вызы-вать нарушение плацентации и фетоплацентарного кровооб-ращения и приводить к невынашиванию беременности. Це-лесообразно отметить, что при привычном невынашивании в I триместре беременности в 75% случаев сначала погибает плод, а затем появляются симптомы прерывания беременно-сти, и только благодаря возможностям УЗИ диагноз анэм-брионии (неразвивающаяся беременность) врач может по-ставить до появления ее симптоматики [6].

Несмотря на то что причины невынашивания беремен-ности весьма разнообразны и большинство причин доста-точно хорошо изучены, в то же время, по данным R.W. Powers и соавторов [10], в 20–40% случаев причина привычной потери беременности остается до конца неясной.

Го-моцистеин – это аминокислота, которая является про-дуктом метаболизма пищевого метионина, содержащегося в большом количестве в животном белке. В плазме крови он на-ходится в 4 формах: примерно 1% циркулирует в виде свобод-ного тиола; 70–80% связано дисульфидными мостиками с белками плазмы, обычно с альбумином, а оставшиеся 20–30% комбинируются друг с другом, образуя димер го-моцистеина, или с другими тиолами, имеющими в своем составе цистеин, образуя смешанный дисульфид го-моцистеин-цистин.

При физиологической беременности отмечается сниже-ние уровня го-моцистеина, что впервые было продемонст-рировано S. Kang и соавторами (1986) и впоследствии было подтверждено другими авторами. Уровень го-моцистеина в плазме крови у беременных на 30–60% ниже, чем у небере-менных, при этом самые низкие его концентрации отмечаю-тся во II триместре. M. Murphy и соавторы [11] указывают, что это снижение не связано с увеличением объема плазмы или снижением уровня альбумина. Кроме того, уровни го-моцистеина в крови матери коррелировали с прекоцепцион-ными значениями в течение всей беременности и до родов, а также с концентрацией в пуповинной крови плода.

V.A. Holmes [12] в своей публикации показывает, что при этом концентрация го-моцистеина как в крови матери, так и в крови плода снижалась при приеме фолиевой кисло-ты. M.A. Курцер и соавторы [13] продемонстрировали, что обмен фолатов пересекается с метиониновым циклом в реак-ции с участием метионин-синтазы. Фермент участвует в пе-редаче метильной группы – от 5-метилтетрагидрофолата к витамину B<sub>12</sub> в процессе B<sub>12</sub>-зависимого реметилирования го-моцистеина в метионин. ГГЦ является ранним маркером дефицита фолатов, даже определение концентрации фола-тов имеет меньшее значение.

В зарубежных исследованиях был показан положительный эффект фолиевой кислоты в высоких дозах (15 мг/сут) в от-ношении исхода беременности у женщин с ГГЦ и привычным невынашиванием [14]. N. Weiss [16] считает, что повышенный уровень го-моцистеина в плазме является причиной оксидати-вного стресса, в результате которого происходит повреждение эндотелия с истощением эндогенных запасов естественных ан-тикоагулянтов и вазодилататоров. Оксидативный стресс в эн-дотелии проявляется потерей АТФ, разрушением ДНК, окис-лением глутотина и перекисным окислением липидов. Го-моци-стеин также способен непосредственно нарушать синтез оксида азота (NO) как путем снижения экскреции эндотелиальной NO-синтазы, так и в результате непосредственного разрушения NO в процессе перекисного окисления липидов.

При ГГЦ связывается весь доступный арсенал NO и в циркуляции появляется немодифицированный го-моцисте-ин. Неутилизированный го-моцистеин подвергается ауто-окислению с образованием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, супероксидных и гидро-кисильных радикалов. При этом H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> также способствует ли-зису эндотелиальных клеток. Также известно, что даже не-значительное повышение концентрации го-моцистеина в крови блокирует синтез глутатионпероксидазы, катализиру-ющей переход оксидов в соотвествующие спирты.

Как показывают А.Д. Макария и соавторы [16], в связи с этим происходит их накопление в эндотелии, которое ведет к его повреждению (реакции окисления) и дальнейшему снижению синтеза NO, подавлению формирования S-нитрозогомоцистеина, что блокирует токсический эффект гомоцистеина, и, следовательно, к снижению защитных свойств эндотелия.

А. Sorrola и соавторы [17] указывают, что при умеренном повышении уровня гомоцистеина в клетках накапливается его окисленная форма – аденозилгомоцистеин, который ингибирует фермент метилтрансферазу, препятствуя тем самым восстановлению поврежденных или старых клеток. Этот процесс наблюдался у пациенток с почечной недостаточностью, что можно рассматривать как одно из направленных развития тенденции к тромбозу.

Необходимо обратить внимание на то, что оксидантный стресс способствует активации провоспаления в эндотелиальных клетках. Это приводит к росту эндотелиальной экспрессии хемокинов и молекул адгезии, которые способствуют сбору и миграции циркулирующих лейкоцитов к сосудистой стенке [15].

О.В. Макаров и соавторы [2] отмечают, что, проникая в субэндотелиальное пространство, они трансформируются в макрофаги и начинают поглощать огромные количества липидов, превращаясь в пенные клетки атеромы. Активация поврежденных клеток эндотелия характеризуется началом выделения противовоспалительных цитокинов. Некоторые из них такие, как хемоаттрактный фактор моноцитов-1 и интерлейкин-8, играют роль хемокинов для моноцитов и нейтрофилов соответственно. При повышении концентрации гомоцистеина в плазме крови нейтрофилы приобретают большую способность к адгезии.

Paddar и соавторы [18] делают заключение, что гомоцистеин способствует адгезии лейкоцитов на клетках эндотелия, активируя как эндотелий, так и сами лейкоциты – и, безусловно, все эти механизмы могут вносить свой вклад в увеличение риска развития сосудистых заболеваний.

В литературе имеются данные о значительном увеличении риска развития акушерской патологии, связанном с повышением уровня гомоцистеина в крови. ГГЦ также связана с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде гестоза [6]. При гестозе происходит достоверное повышение содержания гомоцистеина в крови по сравнению с таковым при неосложненной беременности и имеется прямая корреляция со степенью тяжести гестоза [33].

Е.А. Трифонова и соавторы [19] информируют, что наиболее часто возникновение ГГЦ является следствием врожденной недостаточности ферментов, трансформирующих гомоцистеин в метионин еще раз. На сегодняшний день идентифицировано около 70 полиморфных вариантов генов, контролирующих метаболизм гомоцистеина.

Результаты исследований Е. Tgabetti [20] показывают, что одним из значимых маркеров, предрасполагающих к ГГЦ и сосудистым заболеваниям, является гомозиготный вариант ТТ полиморфизма С677Т гена МТНFR, особенно в сочетании с низким уровнем фолата. Ген МТНFR у человека расположен на коротком плече хромосомы 1(1p36,3). В гене МТНFR описано более 100 SNPs, из которых только 16 приводят к аминокислотной замене в первичной структуре белка.

Исследования D. Leclere и соавторов [21] подтверждают воздействие на каталитическую активность энзима только двух мутаций гена МТНFR – С677Т и А1298С. Функциональное влияние остальных полиморфных вариантов, если оно и имеется, пока остается неизвестным.

Обнаружено, что в группе женщин с гестозом мутация С667Т определяется в 2 раза чаще, при этом гомозиготная форма ТТ встречается в 4 раза чаще, чем в контроле.

М.Г. Спиридонова и соавторы [23] сообщают, что имеется выраженная тенденция к прямой зависимости частоты встречаемости маркера С667Т от тяжести гестоза. Согласно данным литературы, при тяжелых формах гестоза он встречается чаще (77,8%), а при повторном гестозе составляет 86,7% [6]. Однако исследования, проведенные в шотландской, чешской, бразильской и чилийской популяциях, не выявили ассоциации аллеля Т с преэклампсией [24–26].

Н. Vefring и соавторами [22] показано влияние комбинации генетически обусловленных факторов тромбофилии на развитие осложненного течения беременности. Это было продемонстрировано на примере сочетания гомозиготных вариантов 677Т гена МТНFR и гена FV, при котором наблюдалось пятикратное повышение риска преэклампсии, в то время как носительство генотипа 677Т увеличивало риск данной патологии только в 2 раза.

В ранние сроки беременности ГГЦ может быть связана с нарушением плацентации, фетоплацентарного кровотока и, следовательно, с невынашиванием беременности. В более поздние сроки (II, III триместры) – с развитием хронической плацентарной недостаточности, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, хронической внутриутробной гипоксией плода, гипертрофией плода и рядом осложнений периода новорожденности [6].

G.V. Ananth и соавт. (2007 г.) [27] в своих исследованиях в штате Нью-Джерси обнаружили, что носительство генотипа СС по локусу А1298С повышает риск отслойки плаценты в 2,28 раза, а комбинация гетерозиготности по двум полиморфизмам гена МТНFR (С677Т и А1298) встречается почти в четверти случаев отслоек плаценты. В финской и норвежской популяции было обнаружено влияние полиморфных вариантов гена МТНFR на развитие плацентарной недостаточности и отслойки нормально расположенной плаценты [28, 29].

Сербские ученые установили, что маркер С677Т является показателем риска венозного тромбоза в течение беременности [30]. F. Stonek и другими австрийскими учеными, обследовавшими 1675 женщин с различными осложнениями беременности (преэклампсией, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами), продемонстрирована роль полиморфизма С677Т как генетического маркера только невынашивания беременности [31].

В работе Е.А. Трифоновой и соавторов [19] показано, что вклад в развитие невынашивания беременности вносит не только материнский, но и плодный генотип. Так, проиллюстрировано повышение риска спонтанного выкидыша в 4 раза при наличии у эмбриона сочетания генотипов 677ТТ/ТС и 776СG локуса МТНFR. А в канадской популяции при изучении абортного материала обнаружено существенное повышение риска невынашивания беременности (в 10 раз), если у плода присутствует комбинация генотипов 677СТ/1298СС или 677/1298СС [32].

Однако в русской популяции г. Томска не обнаружено статистически значимых различий по частоте аллелей генотипов и гаплотипов полиморфных вариантов С677Т и А1298С гена МТНFR в группах спонтанных абортусов с нормальным кариотипом и новорожденных [19].

Нами обследованы 192 беременные в I триместре с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Возраст пациенток колебался от 26 до 32 лет и в среднем составлял 28,3±1,4 года. Обследование женщин включало: общеклинические методы; ультразвуковое исследование органов малого таза; тесты на половые и внутриутробные инфекции; определение гормонального статуса; молекулярно-генетический анализ факторов риска развития тромбофилии; иммунологическое, генетическое определение кариотипов супругов. Экстрагенитальные заболевания (хронический тонзиллит,



хронический бронхит, хронический пиелонефрит) наблюдались лишь у 11 (5,7%), нарушение жирового обмена – у 5 (2,6%) беременных.

На этом фоне в анамнезе женщин с репродуктивными потерями нарушение гормональной функции яичников зарегистрировано у 17 (8,8%), чаще по типу олигоменореи. Такие гормонально-зависимые заболевания, как эндометриоз, гиперпластические процессы в эндометрии, функциональные кисты яичников, в анамнезе имели 7 (3,6%) пациенток. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе (хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит) зарегистрированы у 9 (4,6%) женщин, воспалительные заболевания влагалища и шейки матки отмечены у 11 (5,7%).

Гистологическое исследование материала соскоба полости матки у пациенток, согласно медицинской документации, показало, что основными причинами спонтанного аборта были хронический эндометрит в сочетании с неполной гестационной перестройкой эндометрия (49%) и гормональные нарушения, приводящие к его полной децидуальной трансформации (27%). При замершей беременности выявилось обратное соотношение этих этиологических факторов (33 и 41,7% соответственно).

Анализ содержания прогестерона – основного гормона, определяющего успешную имплантацию и весь период гестации, показал, что потеря беременности и угроза ее прерывания сопровождалась снижением его содержания в сыворотке крови, наиболее выраженным при спонтанном аборте ( $17,7 \pm 2,3$  нмоль/л), чем при замершей беременности ( $31,3 \pm 3,5$  нмоль/л) и угрозе ее прерывания ( $47,7 \pm 3,7$  нмоль/л).

При обследовании 192 женщин по выявлению полиморфизма C677T гена MTHFR было установлено, что 9,6% женщин имели мутантный вариант полиморфизма – T/T (по сравнению с ее общепопуляционной распространенностью 5%); 42% имели гетерозиготную форму полиморфизма – C/T; 48,4% имели нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме – C/C.

Из 26 беременных, у которых при УЗИ диагностированы пороки развития у плодов (открытые дефекты нервной трубки – у 22, расщелины губы и неба – у 4), 4 пациентки имели мутантный вариант полиморфизма T/T, 11 – гетерозиготную форму полиморфизма C/T, 11 – нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме C/C.

Также обследованы 132 женщины с замершей беременностью, 9,6% из них имели мутантный вариант полиморфизма T/T, 42% – гетерозиготную форму C/T, 48,4% – нормальный вариант полиморфизма C/C в гомозиготной форме. Во всех случаях замершей беременности исследовался хорион. Варианты полиморфизма распределились следующим образом: в 9% – T/T, в 54,6% – C/T, в 36,4% – C/C. Распространенность мутантного аллеля в этой выборке составила 63,6%.

При анализе частоты встречаемости мутантного аллеля в группе женщин, имевших замершую беременность с хромосомной аномалией плодного яйца и без нее, было выявлено, что наибольшая частота этой мутации (в гомо- и гетерозиготной форме) была в группе трисомии по 16-й и 18-й хромосомам (71,4% и 81% соответственно). У всех пациенток был нормальный набор хромосом.

Разноречивость результатов исследования обзора может являться следствием популяционной специфичности или гетерогенности анализа (некорректный выбор исследуемых и контрольной группы, неполная информация о дополнительных факторах, влияющих на уровень гомоцистеина и фолатный статус, и др.). Кроме того, неизвестные полиморфизмы в генах MTHFR и других генах фолатного цикла также могут влиять на концентрацию гомоцистеина и играть определенную роль в развитии акушерской патологии [19].

Согласно исследованиям M.R. Malinow и соавторов [35], гомоцистеин свободно переходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фототоксическое действие. Еще в 1997 г. S. Zhan и соавторами [36] было доказано, что ГПЦ является одной из причин анэнцефалии и незаращения спинномозгового канала (spina bifida). Как известно, анэнцефалия приводит к 100% смертности, а spina bifida – к развитию серьезных неврологических проблем у ребенка, включая моторный паралич, пожизненную инвалидность и преждевременную смертность. Нельзя исключить прямое токсическое действие избыточного уровня гомоцистеина на нервную систему плода [2].

Гомоцистеин является промежуточным звеном не только в цикле метионина, но также в обмене фолатов. Обмен фолатов пересекается с гистиониновым циклом в реакции с участием метионин-синтазы. В мета-анализе рандомизированных исследований Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration было показано, что влияние фолиевой кислоты на концентрацию гомоцистеина в крови является дозозависимым: чем выше доза фолиевой кислоты, тем более выраженное снижение уровня гомоцистеина наблюдается при ее приеме [33].

Коррекцию ГПЦ можно провести дополнительным введением в рацион кофакторов, необходимых для метаболизма гомоцистеина, – фолиевой кислоты, витаминов B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub> и B<sub>6</sub>. При тяжелой форме ГПЦ, вызванной редкими наследственными заболеваниями, дневное потребление комбинации из 2,5 мг фолиевой кислоты, 25 мг витамина B<sub>6</sub> и 250 мкг витамина B<sub>12</sub> уменьшает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Умеренная ГПЦ, в отличие от тяжелой формы, широко распространена в популяции. На основании проведенных эпидемиологических и экспериментальных исследований [19] авторы указывают на то, что умеренная ГПЦ является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, тем не менее до настоящего времени не получено достоверных подтверждений эффективности коррекции умеренной ГПЦ у пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Считают, что снижение уровня гомоцистеина эффективно только на ранних стадиях заболевания или его развития, а коррекция умеренной ГПЦ будет наиболее эффективна при первичной, а не вторичной профилактике патологии сердечно-сосудистой системы. Поэтому обеспечение фолатами необходимо еще в период прегравидарной подготовки. Это способствует коррекции (профилактике) ГПЦ, а также снижению развития дефектов нервной трубки у плода.

Патогенетическая терапия ГПЦ различного генеза подразумевает назначение фолиевой кислоты как до зачатия, так и в течение всей беременности в дозе не менее 4–5 мг/сутки. О важности профилактики ГПЦ свидетельствует также тот факт, что Министерство здравоохранения США в 1992 г. рекомендовало всем женщинам, которые планируют беременность, принимать по 400 мкг фолиевой кислоты в день [34].

Таким образом, на основании проведенного малого обзора и собственных исследований в статье показана значимость современных молекулярно-генетических методов исследования, которые помогут врачам женских консультаций до появления клинической симптоматики патологии у беременных диагностировать различные нарушения эмбрионального развития и своевременно провести коррекцию этих нарушений.

У пациенток с отягощенным акушерским анамнезом при планировании беременности рекомендуется проводить определение мутации гена MTHFR и уровня гомоцистеина.

**Hyperhomocysteinemia and pregnancy**  
**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, Y.S. Pogulya**

The article gives an overview of the literature and summarizes a modern role of the polymorph variants of the MTHFR gene as well as the other forms of genetic thrombophilia, detection of homocysteine concentration. It also shows the results of the investigation in 192 patients with habitual incompetence in their anamnesis. The data of the given overview and own examinations prove that hyperhomocysteinemia plays a very important role in the development of various obstetrical and perinatal pathology. Thus, detection of the MTHFR gene's mutation and the level of homocysteine concentration in the blood serum is recommended to be included in patients while planning a pregnancy with a burdened obstetrical anamnesis.

**Key words:** *hyperhomocysteinemia and pregnancy.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Макаров О.В., Озолина Л.А., Школянская Н.Ю., Патрушев Л.И. //Акуш. и гинекол. – 2000. – № 4. – С. 7–9.
2. Макаров О.В., Озолина Л.А., Шайкова Д.А., Кашежева А.З. Патогенетические аспекты развития акушерской патологии при гипергомоцистеинемии //Акуш. и гинекол. – 2008. – № 4. – С. 3–5.
3. Jacobsen D.W. // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44, № 8. – P. 1333–1843.
4. Vang F., Tan H.M., Wang H. Sheng Li Xue Bao. – 2005. – Vol. 54. – P. 103–114.
5. Quere L., Bellet H., Hoffet M. et al. Fertil. and Steril. – 1998. – Vol. 69. – № 1. – P. 153–154.
6. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобавя Э.М. и др. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности //Рос. вест. акуш.-гинекол. – 2007. – № 5. – С. 9–12.
7. Wolker M.C., Smith G.N., Pirkins S.L. et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy // Am. J. Obstet Gynec. – 1999. – 180; 3; Pt1; 660–664.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2005.
9. Dekker G.A., Van Geijn H.P. //J Perinat. Med. – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 119–139.
10. Powers R.W., Evans R.W., Majors A.K. et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation //Am. J. Obstet Gynec. – 1998. – V. 179. – P. 1605–1611.
11. Murphy M.M., Scott J.M., Me Partlin J.M., Fernandes-Ballart J.D. The pregnancy – related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution. Or a decrease of albumin in a longitudinal study //Am. J.Clin. Nutr. – 2009. – V. 76. – P. 614–619.
12. Holmes V.A. Changes in haemostasis during normal pregnancy; does homocysteine play a role in maintaining homeostasis? // Proc Nutr Soc. – 2003. – V. 62. – P. 479–493.
13. Курцер М.А., Гродницкая Е.Э., Шаманова М.Б., Лобова А.В. Опыт применения фолатина у женщин с гипергомоцистеинемией и привычном невынашивании беременности //Рос.вест. акуш.-гинекол. – 2009. – № 6. – С. 32–34.
14. Quere J. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia // Fertil Steril. – 2001. – V. 75. – P. 823–825.
15. Weiss N. // Curr Drug Metab – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 27–36.
16. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. – М., 2005.
17. Coppola A., Dovi G., De Stefana V. et al. //Semin. Thromb. Hemost. –

2000. – Vol. 26, № 3. – P. 243–254.
18. Paddar R., Sivasabramanian N., Di Bell P.M. et al. //Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 22. – P. 2217–2723.
19. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А. и др. Гомоцистеин, полиморфизм гена MTHFR и осложнения беременности //Акуш. и гинекол. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
20. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk //J. Appl. Genet. – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 267–282.
21. Leclere D., Sibani S., Rozen R. Molecular biology of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and overview of mutations/polymorphisms // Landes Biosei. – 2004. – Vol. 1. – P. 153–164.
22. Vefring H., Lie R.T., Degard R. et al. Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia //Epidemiology. – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 317–322.
23. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фадюшкина С.В. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов метилентетрагидрофолат-редуктазы, эндотелиальной синтазы окиси азота и ангиотензинпревращающего фермента у женщин с осложненным течением беременности //Сиб. мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 21–25.
24. Dalmaz C.A., Sontas K.G., Botton M.R. et al. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia in a Brazilian population //Blood Cells Mol. Dis. – 2006. – Vol. 37. – P. 107–110.
25. Gaddord A.B., Tromp G., Romero R. et al. Candidate-gene association study of mothers with preeclampsia and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes //Hum. Hered. – 2007. – Vol. 63. – P. 1–16.
26. Prochazka M., Karcovai V., Kudela M., Slavik L. Occurrence of gene mutations in factor V Leiden, prothrombin and preeclampsia // Cs. Gynecol. – 2003. – Vol. 68, № 3. – P. 162–166.
27. Ananth C.V., Peltier M.R., De Marco et al. Associations between 2 polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and placental abruption // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, № 4. – P. 385.
28. Jääskeläinen E., Keski-Iviusala L., Toivonen S. et al. MTHFR C677T polymorphism is not associated with placental abruption or preeclampsia in Finnish women // Hypertens. Prenancy. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 73–80.
29. Nurk E., Tell G.S., Refsum H. et al. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland placenta // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117, № 1. – P. 26–31.
30. Driul L., Damante G., D'Elia A. et al. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia //Int. J. Gynecol. Obstet. – 2005. – Vol. 88. – P. 265–270.
31. Stonek F., Hafuer E., Philipp K. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications // Obstet. and Gynecol. – 2007. – Vol. 110, № 2. – Pt1. – P. 363–368.
32. Zetterberg H., Regland B., Palwer M. et al. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate C677T and 1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos //Eur. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 10. – P. 113–118.
33. Homocysteine Lowering in haemostatic during normal pregnancy: a meta-analysis of the randomized trials // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82. – P. 806–812.
34. Радионов П.Н., Ленту С.П. Современные представления о гипергомоцистеинемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний //Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 110–115.
35. Malinow M.R., Rajkovic A., Duell P.B. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 178. – P. 228–233.
36. Zhan S., Hu V., Li L. Chung Hua Vu Fang I Hsueh Tsa Chihю – 1997. – Vol. 31, № 4. – P. 221–224.

# Стан імунітету та особливості мікробіоценозу пологових шляхів у жінок із загрозою передчасних пологів

*I.I. Вороб'йова, С.І. Могілевська, А.А. Живецька-Денисова*  
 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», м. Київ

Досліджено стан імунної системи та мікробіоценоз статевих шляхів у 63 вагітних із загрозою передчасних пологів. Виявлені виражені зміни в бік патогенної мікрофлори та порушення показників імунітету в обстежених вагітних. Після запропонованого нами специфічного лікування встановлено значне покращання стану імунної системи та мікробіоценозу статевих шляхів.

**Ключові слова:** передчасні пологи, імунна система, мікробіоценоз піхви.

У структурі запальних захворювань жіночих статевих органів частота бактеріального вагінозу становить від 40 до 60%. Порушення мікрофлори пологових шляхів особливо небезпечні для вагітних, тому що можуть стати причиною переривання вагітності, передчасних пологів, внутрішньоутробного інфікування плода та післяпологових ускладнень у матері [3].

Збудники інфекційних захворювань чинять негативний вплив на плід як шляхом безпосереднього проникнення до зародку, так і загальним впливом на фетоплацентарний комплекс [11]. Найчастіше це проявляється збільшенням кількості самовільних викиднів, хоріоамніонітів, післяпологових ендометритів, передчасних пологів; не своєчасним вилиттям навколоплодових вод, формуванням плацентарної недостатності та народженням дітей з низькою масою тіла, внутрішньоутробним інфікуванням плода. Інфекційні захворювання є однією з головних причин перинатальної захворюваності і смертності.

Внутрішньоутробні інфекції займають від 10 до 61% у структурі дитячої смертності і належать до групи захворювань, діагностика яких пов'язана з певними труднощами. Змішані інфекції становлять приблизно 20–30% у структурі інфекційних захворювань нижнього відділу статевих шляхів, тобто майже в кожній третій пацієнтки виявляється інфекційний процес, зумовлений кількома збудниками [1].

Вивчення особливостей бактеріальних інфекцій у вагітних та їх впливу на перебіг та наслідок вагітності, розробка єдиної нормативної бази з питань їхньої комплексної профілактики, діагностики та лікування є край актуальними для сучасних акушерства і перинатології.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори.

Проведення аналізів та облік результатів здійснювали згідно з наказом № 535 МЗ ССРСР від 1985 р. та наказу № 4 МОЗ України від 1996 р.

Склад анаеробної мікрофлори оцінювали відповідно до методичних рекомендацій „Лабораторная диагностика гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных аспорогенными анаэробными микроорганизмами. – Харьков, 1985”.

Висівання слизу геніталій здійснювали на діагностично-диференційній середовищі: на жовточно-сольовий агар,

середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, тіогліколеве середовище, середовище МК 8 для лактобацил. Ступінь мікробного обміненія визначали методом секторного засіву на середовище, що дозволяє виявити максимально можливий спектр аеробних та анаеробних бактерій.

Ідентифікацію лактобактерій, пептострептококів, бактероїдів, пептококів проводили за культуральними, морфологічними властивостями. Після підрахування колоній одержані дані перераховували в десятинні логарифми залежно від кількості мікробних клітин.

Гарднерельоз та бактеріальний вагіноз діагностували за допомогою бактеріоскопії, оцінки рН слизу та амінового тесту (10% КОН).

Уреаплазми виявляли культуральним методом шляхом висівання матеріалу в середовище з плаценти з урахуванням проби на уреазу.

Хламідії визначали імуноферментним методом (тест-система Calbio Tech, США) на приладі Star Fax 303 Plus. Мікоплазми виявляли люмінесцентним методом.

Відносну кількість Т- та В-лімфоцитів, хелперів, супресорів та природних кілерів визначали з використанням моноклональних антитіл методом проточної цитофлуориметрії за допомогою цитофлуориметра FACScan.

Проведено вивчення фактора некрозу пухлин (ФНП) та розчинних ФНП-рецепторів (рФНП-Р55 – рецептор I типу; рФНП-Р75 – рецептор II типу), спонтанної продукції ФНП (питомий показник на 1000 моноцитів), а також продукції ФНП моноцитами та лімфоцитами крові при стимуляції ліпополісахаридом (ЛПС), мітогеном Лакноса (МЛ) та фітогемаглютиніном (ФГА) у плазмі крові.

Кількісне вимірювання ФНП та його рецепторів проводили за допомогою імуноферментного аналізу.

Поряд із загальноприйнятим комплексом лікування загрози передчасних пологів проводилася терапія цитофлавіном в об'ємі 10 мл на 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду і тивортином в об'ємі 100 мл розчину для інфузій. Препарати вводилися одночасно внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 10 днів. Лікування розпочинали з першими проявами загрози переривання вагітності. У разі потреби впродовж вагітності терапія призначалася повторно. Також обстежені вагітні отримували протягом 1 міс простамед по 1 чайній ложці тричі на добу в I, II та III триместрах вагітності. Обов'язкова санація статевих шляхів з урахуванням виявлених збудників та призначенням пробіотиків (вагісан, гінофлор).

Результати досліджень статистично оброблені методом варіаційної статистики.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняльний аналіз показників імунного гомеостазу та мікроекології статевих шляхів у 63 вагітних із загрозою передчасних пологів у термінах від 22 до 36 тиж вагітності. Група контролю – 20 здорових вагітних.

В обстежених жінок виявлено широкий видовий спектр бактерій, що включав 14 видів патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів та представників нормальної мікрофлори статевих шляхів.

У 54 (85,7%) вагітних із загрозою передчасних пологів виявлено наявність TORCH-інфекцій, у 34 (53,09%) – хламідіоз, уреоплазмозу – у 23 (36,5%) та мікоплазмоз – у 17 (26,9%).

Носіями вірусу герпесу I типу було 49 (77,7%) жінок, II типу – 27 (42,8%), цитомегаловірусу – 39 (61,9%) жінок, Тох – 47 (74,6%).

У 41 (65,1%) вагітної виявлено поєднання вірусно-бактеріальної флори.

Вивчення якісного складу мікрофлори піхви дозволило виявити значний дисбаланс між показниками висівання патогенної, умовно-патогенної та нормальної мікрофлори.

У бактеріальному спектрі патогенної мікрофлори виявлено: золотистий стафілокок у 10 (15,8%) жінок, стрептокок β-гемолітичний у 12 (19,0%), кишкова паличка у 25 (39,7%). Серед умовно-патогенних бактерій переважали: епідермальний стафілокок, ентеробактер, протей, гарднерелла та коринібактерії. Слід зазначити, що в 53,2% жінок бактеріальна флора була в асоціаціях з двох або трьох видів бактерій.

Кількісні показники виділеної умовно-патогенної мікрофлори у більшості вагітних становили Іg 4 – Іg 6,2 КУО/мл. Кількість грибів роду *Candida* у 21 (33,3%) жінки була в значних концентраціях. Така висока частота кандидозу піхви свідчить про пригнічення системного та місцевого імунітету. У більшості вагітних – 29 (46%) виявлено різке зниження кількості лактобацил – Іg 2,2 – Іg 5 КУО/мл або не виявлялися.

Загалом, обстеження хворих із запальними захворюваннями методом бактеріоскопії дозволило визначити 3 основних варіанти дисбіозу піхви та цервікального каналу. Перший варіант – адаптаційний: незначне підвищення кількості лейкоцитів (20–30 у полі зору), значна кількість епітеліальних клітин, дефіцит нормальної мікрофлори, помірне підвищення кількості коків, стрептококів, паличок, грибів. Другий варіант – неспецифічний вагініт: значне підвищення кількості нейтрофілів та лейкоцитів (30–100 у полі зору), посилена десквамація епітелію, дегенеративні зміни ядер, вакуолізація цитоплазми, внутріплазматичні або внутріядерні включення, суттєвий дефіцит або відсутність нормальної мікрофлори, значне підвищення кількості коків, стрептококів, паличок, грибів.

Третій варіант – бактеріальний вагіноз: поява великої кількості «ключових клітин», дефіцит нормальної мікрофлори, збільшення кількості гарднерел *Mobiluncus*, незначний лейкоцитоз, значна кількість епітеліальних клітин.

З найбільшою частотою (61%) виявлявся другий варіант дисбіозу – неспецифічний вагініт, у 31% – бактеріальний вагіноз і лише у 8% – адаптаційний варіант (рис. 1).

Слід зазначити, що в 10 (15,8%) жінок з неспецифічним вагінітом бактеріоскопічним методом зареєстровано суцільне поле зору лейкоцитів, значний дефіцит епітеліальних клітин та бактерій.

Результати досліджень імунного статусу жінок із загрозою передчасних пологів та інфікуванням свідчать, що незалежно від збудника підвищеним є лейкоцитоз як показник загальної запальної відповіді (рис. 2).

Показники функціональної активності моноцитів (фагоцитарне число, спонтанний та індукований НСТ-тести, процент фагоцитозу, показник функціонального резерву) та нейтрофільних гранулоцитів (фагоцитарное число, спонтанний та індукований НСТ-тести, процент фагоцитозу, показник функціонального резерву) у периферійній крові наведено на рис. 2.

Якщо показники, отримані в групі здорових жінок, взяти за 100 одиниць, що відповідає внутрішньому колу рисунка, то стан цього імунологічного блоку в жінок з хламідійною інфекцією (вважаючи, що відмінності в цій групі вірогідні та специфічні) представлено у формі кривої. Дані рисунка свідчать, що фагоцитарне число нейтрофілів та фагоцитів зменшено майже вдвічі і майже на 35% збільшені показники індукованого та спонтанного НСТ-тестів нейтрофілів, у той час як функціональна активність моноцитів в інфікованих жінок не змінювалась. Установлено значне зменшення фагоцитарного числа нейтрофілів – (3,21±0,4) ум.од., у контролі – (7,1±2,1) ум.од., а також тенденція до зниження показників фагоцитарного числа моноцитів та функціонального резерву нейтрофілів.

У нашому дослідженні фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів була вірогідно знижена, і щонайвиразніше – в разі хламідійного інфікування, за рахунок чого страждає функція поглинання та знешкодження збудника, який негативно впливає на імунний та опосередкований – на гормональний статус жінок. Причому патогенні властивості цієї мікрофлори більш негативно впливають на функцію імунної системи, тоді як вплив вірусів більш значний на рівні слизових оболонок та периневральних

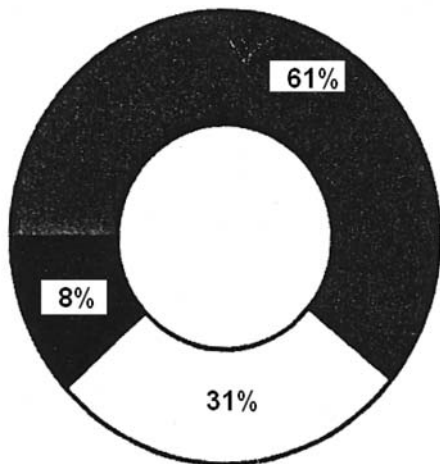


Рис. 1. Стан біоценозу піхви в обстежених вагітних

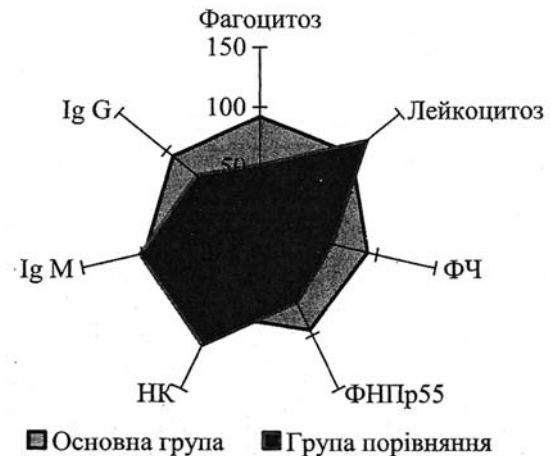


Рис. 2. Порівняльна характеристика імунологічних показників у вагітних з інфікуванням



Відносна кількість лімфоцитів та натуральних кілерів у жінок у II та III триместрах вагітності (M±m)

Група обстежених	n	Триместр	Лімфоцити	CD3+	CD19+	CD16+/56+
Здорові	20	II	25,9±1,2	61,8±1,4	11,8±2,3	9,2±1,4
		III	19,3±4,2	63,4±1,4	12,3±1,8	7,8±1,5
Основна група	63	II	24,5±1,2	61,4±2,6	(19,5±2,1)*	(13,8±1,4)*
		III	22,3±2,4	60,4±1,9	14,6±1,4	(18,4±1,8)*

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показників здорових вагітних ( $p < 0,05$ ).

просторів [9]. Це є важливим фактором з практичної точки зору, особливо в тих випадках, коли гормональна та токолітична терапія загрози переривання вагітності є не ефективною [7].

У більшості вагітних з невиношуванням імунологічні показники свідчать про наявність деякого пригнічення імунологічної реактивності матері, що спричинена прееконтинуальною хронізацією запального процесу в минулому.

Низьку концентрацію імуноглобуліну М у сироватці крові можна пояснити тривалістю захворювання, великим відсотком атипових та стертих форм мікст-інфекцій, що призводить до пізнього обстеження і в багатьох випадках – специфічного лікування.

З прогресуванням вагітності у здорових вагітних відносний вміст лімфоцитів поступово знижувався з  $29,4 \pm 1,3\%$  у I триместрі до  $25,9 \pm 1,2\%$  у II триместрі і  $19,3 \pm 1,2\%$  у III триместрі, що збігається з даними інших дослідників [2]. Кількість CD3+ (Т-лімфоцити) в усі періоди гестації не відрізнялась від відповідного показника у невагітних жінок (табл. 1).

Дослідження кількісних параметрів субпопуляцій CD4+ лімфоцитів (Т-хелпери) крові показало, що відносний вміст цих клітин зберігався на підвищеному рівні протягом усієї вагітності. Рівень CD16+/56+ клітин (природні кілери) залишався на рівні I триместра вагітності.

У жінок із загрозою передчасних пологів були виявлені такі особливості імунного гомеостазу у II та III триместрах: зниження CD4+ лімфоцитів на фоні збереження супресорної активності в II триместрі вагітності і зниження вмісту CD8+ (Т-супресори) у III триместрі відносно показників контролю ( $p < 0,05$ ). Імунорегуляторний індекс знижувався до 0,94 ( $1,06$  у здорових вагітних) у II триместрі. Тобто спостерігалось підвищення цитотоксичного ланцюга імунітету за рахунок підвищення вмісту CD16+/56+ активованих клітин, а також відносного переважання CD8+, за рахунок чого в них відбувалось підвищення секреції прозапальних цитокінів, які секретуються даними клітинами – IL-6 та TNF- $\alpha$  (цитокіни).

Дослідження в жінок із загрозою передчасних пологів виявили підвищення відповіді лімфоцитів на ФГА і Кон А(конканавалін-А) у II триместрі вагітності. У III триместрі вагітності відбувалося пригнічення мітоген-залежної відповіді лімфоцитів.

Вивчаючи вміст цитокінів у II та III триместрах, отримано такі результати. У контрольній групі протягом II та III триместрів вагітності виявлено поступове підвищення як цитокінів Th-2 шляху (IL-10), так і цитокінів Th-1 шляху (TNF- $\alpha$ ). На відміну від здорових у жінок із загрозою переривання вагітності встановлено зниження секреції IL-10 до  $4,29 \pm 0,4$  пг/мл у III триместрі.

Відомо, що IL-10 пригнічує клітинноопосередковану імунну відповідь та підвищує гуморальну імунну відповідь; активує супресорні клітини та обмежує активність НК-клітин. Зниження його вмісту в жінок із загрозою передчасних пологів є предиктором передчасного переривання вагітності [4].

Дослідження вмісту IL-6 дозволили виявити достовірне підвищення його секреції, що створює специфічне зміщення імунної відповіді в бік IL-6-залежного Th-2 типу.

Субпопуляція CD4+ IL6+ клітин справляє прозапальну дію, активує В-лімфоцити та стимулює вироблення імуноглобулінів усіх класів, у тому числі і потенційно небезпечних для плода аутоантитіл, а також реактанів гострої фази запалення [8].

З отриманих даних можна зробити висновок, що імунологічний фон до вагітності визначає особливості перебігу гестаційного процесу. У разі нестачі вироблення CD4+ або підвищення абсолютної чи відносної кількості CD8+ та недостатньої продукції прогестерону відбувається зсув імунної відповіді в бік Th-2 клітин, які продукують переважно IL-6. З іншого боку, підвищення синтезу IL-6 може відбуватися для пригнічення надмірної кількості TNF- $\alpha$ , яка є в обстежених жінок. Підвищення вмісту IL-6 сприяє підвищенню вироблення простагландинів та експресії рецепторів до окситоцину в ендометрії [5, 10].

Дослідження TNF- $\alpha$  виявили підвищення його секреції в жінок із загрозою переривання вагітності в II та III триместрах.

Відомо, що TNF- $\alpha$  активує натуральні кілери, які здібні лізувати трофобласт, з іншого боку, цей цитокін відіграє важливу роль у регуляції процесів апоптозу клітин плаценти. Він стимулює синтез простагландинів та активує систему згортання крові [6]. Тобто підвищення вмісту TNF- $\alpha$  призводить до розвитку плацентарної недостатності та передчасного переривання вагітності.

Отримані результати довели, що в разі ураження хоріона, яке відбувається при загрозі передчасного переривання вагітності і підвищенні контакту між лімфоцитами та ворсинами, виникає патологічна прозапальна імунна відповідь, що сприяє порушенню гормональної і обмінної функції плаценти. У цьому випадку підвищення секреції TNF- $\alpha$  ураженим хоріоном, який здібний чинити апоптогенну дію на лімфоцити крові, може бути компенсаторною реакцією, спрямованою на запобігання розвитку порушень функції плаценти, і є механізмом плацентарного захисту від уражуючих факторів.

Проведені дослідження імунного статусу показали, що провідна роль у перериванні вагітності великих термінів належить прозапальним цитокінам та активованим НК-клітинам (природні кілери), вивільнення яких регулюється гормонами фетоплацентарного комплексу (табл. 2).

Проте лише гормональна корекція не відновлює всі ланки імунного стану і може створювати імунологічні предиктори для розвитку порушення функції фетоплацентарного комплексу і подальшого розвитку симптомів загрози переривання вагітності.

Вивчення показників імунного статусу показали сприятливий вплив рекомендованої терапії на показники клітинної і гуморальної ланок. Під впливом лікування

Проліферативна активність Т-лімфоцитів та активність природних кілерів у крові жінок у II та III триместрах вагітності (M±m)

Група обстежених	n	Триместр	Проліферація лімфоцитів у відповідь на ФГА	Проліферація лімфоцитів у відповідь на Кон А	Проліферація лімфоцитів у відповідь на МЛ	Активність природних кілерів CD16+/56+
Здорові	20	II	763±98	284±19	483±42	1,12±0,04
		III	654±83	227±18	464±54	1,09±0,05
Основна група	63	II	929±68*	324±21	562±61*	1,24±0,07*
		III	522±54*	229±18	434±58	1,19±0,03

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показників здорових вагітних (p<0,05).

Регуляторні субпопуляції Т-лімфоцитів та їх співвідношення в жінок у II та III триместрах вагітності (M±m)

Група обстежених	n	Триместр	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
Здорові	20	II	41,8±2,7	39,3±1,7	1,06
		III	38,6±3,1	38,5±3,0	1,0
Основна група	63	II	41,0±3,1	39,9±2,3	1,03
		III	44,8±3,3	34,4±2,6	1,3

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показників у здорових вагітних (p<0,05).

відбувалося пригнічення Th-1 цитокінів, активності НК-клітин та проліферації лімфоцитів.

У результаті покращувався стероїдогенез у фетоплацентарному комплексі і як наслідок відбувалася нормалізація імунного гомеостазу (табл. 3).

Також після проведеного лікування виявлялися значні зміни якісних та кількісних показників мікробіоценозу статевих шляхів.

Висівання аеробних та анаеробних мікроорганізмів зареєстровано в 60 (95,2%) жінок. Посів не дав росту в 3 (4,7%) випадках. У 45 (71,4%) вагітних умовно-патогенна мікрофлора була представлена аеробними, у 18 (28,5%) – анаеробними мікроорганізмами, тобто аеробні мікроорганізми переважали у 2,6 рази (p<0,01). У 54 (85,7%) жінок було виділено сапрофітні мікроорганізми, що були представлені лактобактеріями (75,8%), біфідобактеріями (20%), молочнокислим стрептококом (37,8%). Загальна кількість сапрофітної мікрофлори становила 1g 3,2 КУО/мл.

Умовно-патогенна мікрофлора висівалася в монокультурі у 43 (68,2%) жінок, у 19 (30,1%) – в асоціаціях з двох та трьох мікроорганізмів: 78,6% становили аеробно-аеробні, 14,3% – аеробно-анаеробні та в 7,2% – аеробно-анаеробні асоціації.

Із аеробів переважали стафілококи: *Staph. aureus* – у 3 (4,7%), *Staph. epidermidis* – у 49 (77,7%) *Staph. saprofiticus* – у 55 (87,3%) вагітних. Крім того, виділялися стрептококи: *Str. viridans* – у 29 (46%), *Str. haemolyticus* – у 21 (33,3%), ентеробактерії (клебсієла, кишкова паличка, ентеробактер, протей) у загальній кількості – у 22 (34,9%) жінок. Анаеробні мікроорганізми були представлені бактероїдами, пептококами, пептострептококами, клостридіями, які виявлені у 18 (28,5%) жінок.

Після проведеного лікування встановлено зниження концентрації на слизовій оболонці піхви грибів роду *Candida*. Загальна кількість їх становила 1g 2,7% КУО/мл.

### ВИСНОВКИ

На підставі отриманих результатів можна зробити висновки, що до запобігання розвитку передчасних пологів треба підходити комплексно, заздалегідь, з урахуванням вияв-

лених змін гормонального балансу, стану мікробіоценозу піхви, порушень імунітету. Своєчасна корекція виявлених порушень дозволяє в подальшому попередити виникнення значних ушкоджень в системі мати–плацента–плід.

Мікробіологічні особливості і зміни імунного статусу вагітних із загрозою передчасних пологів потребують комплексного, своєчасного лікування, спрямованого на елімінацію збудника і відновлення реактивності організму.

Отже, генітальні інфекції відіграють провідну роль у порушенні гомеостазу вагітної, що сприяє розвитку низки ускладнень вагітності та порушень стану плода, незважаючи на проведення симптоматичної терапії виявлених порушень. Це диктує необхідність розроблення нових, ефективних технологій лікування вагітних із загрозою передчасних пологів з метою запобігання перинатальних втрат і включення у схеми лікування протипатогенних засобів, гормональну, метаболічну та імунологічну корекцію.

### Состояние иммунитета и особенности микробиоценоза родовых путей у женщин с угрозой преждевременных родов И.И. Воробьева, С.И. Могилевская, А.А. Живецкая-Денисова

Исследованы состояние иммунной системы и микробиоценоз половых путей у 63 беременных с угрозой преждевременных родов. Выявлены выраженные изменения в сторону патогенной микрофлоры и нарушения показателей иммунитета у обследованных беременных. После предложенного нами специфического лечения отмечалось значительное улучшение состояния иммунной системы и микробиоценоза половых путей.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, иммунная система, микробиоценоз влагалища.

### State immunity and especially micro biocenosis birth canal in women with threatened preterm labor I.I. Vorobyova, S.I. Mogilevska, A.A. Zhivetskaya-Denisova

It was investigated the immune system and reproductive tract micro biocenosis in 63 pregnant women with threatened preterm labor. Revealed marked changes in the direction of pathogenic

organisms and disturbance indicators of immunity in pregnant women surveyed. After our proposed, the specific treatment had a significant improvement of the immune system and micro biocenosis of genital tracts.

**Key words:** *preterm birth, the immune system, microbiocenosis of the vagina.*

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение инфекций женских половых органов: Метод. Рекомендации / Запорожан В.Н. и соавт. – Одесса: Одесский гос.мед.университет, 2001. – С. 3.  
2. Клименко О.Г. Значення змін імунологічних взаємовідносин у системі «мати-плацента-плід» у патогенезі загрози переривання вагітності та їх корекція системною ензимотерапією: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Харк. держ. мед. ун-т. – Х., 2003. – 20 с.  
3. Коршунов В.М. и соавт. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Уч. пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – С. 6.  
4. Липатов И.С. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных / И.С. Липатов, В.А. Мельников, Ю.В. Тезиков//

Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 39–43.

5. Макаров О.В. и соавт. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 6. – С. 10–15.

6. Особенности секреции провоспалительных цитокинов тканью ворсинчатого хориона при невынашивании беременности / Павлов О.В и соавт. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2003. – № 135 (4). – С. 441–444.

7. Писарева С.П. Нові підходи до лікування TORCH-інфекції у вагітних/ Науково-практична конференція «Актуальні питання перинатології та гінекології». – Харків, 25–26 травня 2006.

8. Савченко Т.Н. и соавт. Маркеры острой фазы воспаления при невынашивании беременности в ранние сроки// Рос.вестник акуш.-генек. – 2008. – № 2. – С. 13–15.

9. Соловьев А.М. и соавт. Новое в рекомендациях по лечению хламидийной инфекции во время беременности// Репродуктивное здоровье женщины. – 2007.- – № 3. – С. 202–204.  
10. Alvarez-de-la-Rosa M. eds. Maternal serum interleukin1, 2, 6, 8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labor and delivery// Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 88, № 1. – P. 57–60.

11. Gilbert G.L. Infections in pregnant women // Med.J.Aust. – 2002. – Vol. 4, № 176 (5). – P. 229–236.

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### АНАЛИЗ СЛЕЗЫ ПОЗВОЛЯЕТ ОПРЕДЕЛИТЬ УРОВЕНЬ САХАРА

Миллионы диабетиков во всем мире вынуждены каждый день измерять уровень сахара в крови с помощью капли крови, добытой из пальца. Ученые из США изобрели "бескровный" метод, позволяющий проводить аналогичные измерения, используя слезную жидкость.

Для измерения уровня глюкозы в крови диабетикам приходится ежедневно прокалывать палец, чтобы затем нанести каплю крови на индикаторную пластину и вставить ее в специальный прибор глюкометр, который несколько секунд спустя сообщит, пришло ли время вводить в организм инсулин с помощью инъекции.

Некоторым больным, страдающим инсулинзависимым

диабетом 1-го типа, приходится проводить такую процедуру до 10 раз в течение суток.

Ученые из университета американского штата Мичиган (University of Michigan) разработали сенсор, который позволяет получать точные данные об уровне сахара в крови с помощью анализа слезной жидкости.

Авторы использовали хорошо известное явление - как правило, уровень глюкозы в слезной жидкости прямо соотносится с уровнем сахара в крови.

Разумеется, больным, которые станут использовать новый метод, нет нужды смотреть слезливые мелодрамы или резать лук, чтобы вызвать слезы - в норме ничтожно ма-

лое количество слезной жидкости всегда увлажняет поверхность глазного яблока, и затем жидкость скапливается в уголке глаза.

Для получения результата достаточно нанести на индикаторную полоску каплю такой жидкости и поместить ее в аппарат-глюкометр.

"Очень многие диабетики просто психологически устают от постоянной необходимости прокалывать себе палец. Созданная нами методика станет своеобразным стимулом для больных диабетом 1-го типа проводить анализы так часто, как это необходимо, что обеспечит улучшение результатов лечения", - утверждают авторы изобретения.

[www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)

# Комплексна клініко-лабораторна оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів при веденні вагітних з анемією на тлі гіпотиреозу

П.В. Лапко, В.А. Маляр

Ужгородський національний університет

У статті наведені результати дослідження, на основі яких встановлено, що застосування у вагітних на тлі гіпотиреозу розроблених нами лікувально-профілактичних заходів сприяє нормалізації гематологічних показників, рівня фолієвої кислоти, гіпофізарно-тиреοїдної системи. **Ключові слова:** анемія, гіпотиреоз, гіпофізарно-тиреοїдна система.

Сьогодні в Україні анемія вагітних, як і гіпотиреоз, є медичною та соціальною проблемою, яка негативно впливає не тільки на гестаційний процес, але й обтяжує перебіг супутньої патології [1, 2, 6].

У регіонах з природною нестачею йоду досить часто анемія поєднується з гіпотиреозом. Частота даної патології в Закарпатській області, яка належить до регіону з природною нестачею йоду, сягає 62,0% [6].

Наприкінці вагітності практично у всіх жінок виявляють прихований дефіцит заліза, і в 1/3 з них розвивається залізодефіцитна анемія (ЗДА) [9]. За даними ВООЗ частота залізодефіцитних станів у вагітних в різних країнах коливається від 21 до 80% [4] і навіть в розвинених країнах досягає 21–40% [8]. Щорічно від 20 до 40% випадків материнської смертності у світі асоціюються із ЗДА [8].

Патогенез гіпотиреозу визначається дефіцитом тиреоїдних гормонів, що, як відомо, мають широкий спектр впливу на фізіологічні та метаболічні процеси організму. Як наслідок, пригнічуються всі види обміну, утилізація кисню тканинами, гальмуються окисні реакції, знижується активність різних ферментних структур, погіршується газообмін та основний обмін, що проявляється важкими порушеннями у діяльності нервової, серцево-судинної [7, 9], ендокринної, травної та інших систем [1, 3].

Пригнічення обмінних процесів у кістковому мозку хворих на гіпотиреоз лежить в основі «тиреогенних анемій». Часто виявляють дефіцит заліза або ж розвиток фолієво- або В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії. Залізо відіграє велику роль у підтриманні ендокринного гомеостазу; в свою чергу залізодефіцит значно впливає на продукцію тиреоїдних гормонів [3, 4, 8].

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених проблемі йододефіцитних і залізодефіцитних станів, надзвичайно актуальною залишається проблема розроблення ефективної тактики ведення вагітних з анемією та гіпотиреозом.

**Мета роботи** – удосконалити лікувально-профілактичні заходи у вагітних із ЗДА на тлі гіпотиреозу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене порівняльне оцінювання ефективного впливу терапевтичних заходів на гематологічні показники, гіпофізарно-тиреοїдну систему, ферокінетику, рівень фолієвої кислоти та перинатальні наслідки розродження у

двох репрезентативних групах: у 50 вагітних основної групи (I група), які отримували розроблене нами лікування і у 50 вагітних групи порівняння (II група), які отримували базисну терапію.

У комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних основної групи (I група) ми включили низку медикаментозних препаратів, які б забезпечили ліквідацію йододефіциту, залізодефіциту й дефіциту фолієвої кислоти, підвищили б антиоксидантну систему захисту та покращили б функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

Ми включили комбінований препарат, до складу якого входить: калію йодид, вітамін А (ретинол), вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол), поліненасичені омега-3-жирні кислоти (ейкозатетраєнова, ейкозапентаєнова та докозагексаєнова кислоти) [5]. Препарат вагітні вживали по 1 чайній ложці 2 рази на добу (одна чайна ложка містить 50–60 мкг калію йодиду) при легкому ступені йодної нестачі і по 1 чайній ложці 3 рази на добу при середньому і важкому ступені.

У комплекс лікування ми включили також і комбінований препарат, який містить заліза фумарат 305 мг, що еквівалентний 100 мг елементарного заліза, 5 мг цинку сульфату, 0,75 мг фолієвої кислоти, 5 мкг вітаміну В<sub>12</sub>, 75 мг вітаміну С. Препарат призначали по 1 капсулі 2 рази на добу через день за півгодини до їди.

Курс вживання медикаментозних препаратів тривав від 1 до 3 міс, який визначали за клінічними даними, гематологічними показниками й показниками ферокінетики.

За рекомендаціями та під наглядом ендокринолога призначали L-тироксин (100 мкг і > на добу) під контролем рівня гормонів щитоподібної залози [1, 6].

Ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів оцінювали як за клінічними, біохімічними та біофізичними методами дослідження, так і за наслідками розродження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені спостереження свідчать, що серед основних відмінностей між I і II групами слід відзначити покращання загального стану вагітних в основній групі (I група) вже на 5–6-ту добу від початку лікування. У 27 (87,5%) спостерігалось покращання загального стану, зникла слабкість, запаморочення, ядуха, блідість шкірних покривів, а також зникла тахікардія (P<0,05). Після проведення традиційної терапії покращання загального стану відзначено у 23 (57,5%) вагітних. Однак при контролі гематологічних показників через 3–4 тиж (23,8±4,1 доби) ефективність проведеної терапії в основній групі склала 87,5%, а в групі порівняння – 62,5%. Це свідчить про те, що лікування вагітних з анемією та гіпотиреозом тільки залізодефіцитними препаратами є недостатнім.



Таблиця 1

Гематологічні показники після проведеної терапії у вагітних досліджуваних груп до розродження (M±m)

Гематологічні показники	Вагітні, які лікувалися за розробленою методикою (I група, n=40)			Вагітні, у яких проведена традиційна терапія (II група, n=40)			Контрольна група (n=30)
	Зміна показників при різному ступені важкості анемії						
	Легкий	Середній	Важкий	Легкий	Середній	Важкий	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,6±0,3	3,4±0,2	3,0±0,4	3,5±0,3	3,2±0,4	2,9±0,2*	3,8±0,2
Гемоглобін, г/л	129,3±3,4	120,0±3,1	111,2±2,2	126,7±2,3	119,2±2,4	108,6±2,6*	130,1±2,4
Кольоровий показник	0,91±0,02	0,90±0,04	0,89±0,03	0,89±0,03	0,85±0,04	0,83±0,03*	0,91±0,03
MCV, фл.	85,1±0,4	83,8±0,6	82,3±0,8	84,0±0,5	83,1±0,8	82,2±0,04	83,5±0,6
MCH, пг	27,1±0,3	26,8±0,5	26,0±0,4	27,0±0,5	26,9±0,5	26,5±2,6*	27,8±0,3
MCHC, %	33,1±3,2	32,6±3,1	30,8±2,7	32,8±3,2	30,1±2,4	27,3±2,1*	33,6±2,2
Гематокрит	0,36±0,02	0,35±0,01	0,33±0,02	0,35±0,03	0,34±0,02	0,32±0,01	0,37±0,05

Примітка: \*P<0,05 – достовірна різниця між показниками здорових вагітних.

Аналізуючи гематологічні показники у вагітних із ЗДА та гіпотиреозом, які отримували традиційну терапію (табл. 1), позитивна динаміка гемограми була достовірно виявлена лише при легкому і середньому ступені важкості анемії. Рівень гемоглобіну в середньому підвищувався на 25%, досягаючи при легкому ступені 126,7±2,3 г/л, середньому – 119,2±2,4 г/л (P>0,05). У той самий час, при важкому ступені анемії рівень гемоглобіну становив 108,6±2,6 г/л і не досягав рівня групи контролю (P<0,05).

Аналогічна ситуація відзначена також з боку кольорового показника середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (MCH) та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC) при важкому ступені анемії.

Крім того, збільшувалася кількість еритроцитів при легкому ступені до 3,5±0,3 $\times 10^{12}/л$ , середній – 3,4±0,2 $\times 10^{12}/л$ , а при важкому – 3,0±0,4 $\times 10^{12}/л$ . Кольоровий показник відповідно становив 0,91±0,02; 0,90±0,04 й 0,89±0,03. Рівень гематокриту у вагітних при легкому ступені важкості анемії становив 0,36±0,02, при середньому – 0,35±0,01 і при важкому – 0,33±0,02.

Після проведеної комплексної терапії встановлено достовірне підвищення показників MCH, MCHC та гематокриту до рівнів контрольного показника навіть у вагітних з важким ступенем анемії (P<0,05).

За показником середнього об'єму еритроцита MCV як в основній, так і в групі порівняння, навіть у разі важкого ступеня анемії спостерігався нормоцитоз (I група – 82,2±0,04 фл. і II – 82,3±0,8 фл. відповідно).

Наведені вище дані свідчать, що комплексна терапія є більш ефективною як за клінічними даними, так і за гематологічними показниками.

Порівняльний аналіз показників ферокінетики та рівня фолієвої кислоти у досліджуваних групах вагітних

залежно від виду коригувальної терапії при різних ступенях анемії, наведений в табл. 2.

Традиційне лікування сприяло підвищенню рівнів сироваткового заліза і феритину (при легкому ступені – 14,1±0,3 мкмоль/л і 13,5±2,1 нг/мл, середньому – 13,4±0,3 мкмоль/л і 12,2±2,1 нг/мл, важкому – 9,5±0,6 мкмоль/л і 11,7±3,5 нг/мл відповідно).

Загальнозв'язувальна здатність сироватки крові (ЗЗЗС), яка характеризує загальний рівень заліза у вагітних при легкому ступені анемії на тлі гіпотиреозу, після проведеної загальноприйнятої терапії складала 76,8±2,3 мкмоль/л, при середньому – 80,1±2,1 мкмоль/л і при важкому – 83,8±2,7 мкмоль/л. Рівень латентної зв'язувальної здатності сироватки крові (ЛЗЗС), який відображає математичну різницю між ЗЗЗС та сироватковим залізом, відповідно становив при легкому ступені анемії 61,2±3,8 мкмоль/л, при середньому – 68,4±2,7 мкмоль/л і при важкому – 74,1±3,1 мкмоль/л.

На відміну від традиційної терапії, нами розроблена комплексна терапія, яка суттєво підвищувала рівень сироваткового заліза і феритину (при легкому ступені до 15,1±0,4 мкмоль/л і 17,5±1,6 нг/мл, при середньому – до 12,1±1,2 мкмоль/л і 14,7±1,3 нг/л, при важкому – до 10,3±0,5 мкмоль/л і 12,8±1,6 нг/мл), що практично відповідає контрольному показникам. Рівень феритину, навіть при важкому ступені, був вищим за показник 12 нг/мл, що є критерієм оцінки запасів заліза в організмі [3, 8]. Це свідчить про те, що комплексна терапія забезпечує повне відновлення тканинних запасів заліза в організмі вагітних, тоді як при традиційній терапії даний показник відповідно становив 11,7±3,5 нг/мл.

Підтвердженням ефективності терапії є також зниження рівнів в 1,3–1,5 разу ЗЗЗС та ЛЗЗС (при легкому ступені)

Таблиця 2

Показники ферокінетики, рівень фолієвої кислоти після коригувальної терапії (M±m)

Показники	Основна група (n=40)			Група порівняння (n=40)			Контрольна група (n=30)
	Ступінь анемії						
	Легкий	Середній	Важкий	Легкий	Середній	Важкий	
Fe сироватки, мкмоль/л	15,1±0,4	12,1±0,2	10,3±0,5	14,1±0,3	13,4±0,3	9,5±0,6*	14,9±0,8
ЗЗЗС, мкмоль/л	62,8±1,7	68,2±2,1	70,1±2,7	76,8±2,3	80,1±2,1*	83,8±2,7*	64,7±1,5
ЛЗЗС, мкмоль/л	50,3±2,4	54,8±1,7	59,8±2,4	61,2±3,8	68,4±2,7*	74,1±3,1*	49,1±3,5
Феритин, пг/мл	18,5±1,6	17,7±1,3	16,8±1,6	17,5±2,1	17,2±2,1*	15,7±3,5*	21,1±2,1
Фолієва кислота, нг/мл	12,1±2,3	11,2±2,7	10,8±3,1	12,8±2,5	10,3±2,1	8,7±2,8*	12,9±1,7

Ступінь динаміки гемоглобіну та феритину в методі корекції анемії на тлі гіпотиреозу

Середній вміст гемоглобіну та феритину	Основна група		Група порівняння	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Гемоглобін, г/л	88,2	120,18	87,6	118,17
Феритин, пг/мл	14,86	15,10	14,74	14,92

Таблиця 4

Порівняльний аналіз рівнів ТТГ, Т3, fT4 у вагітних досліджуваних груп (M±m)

Показник	Термін обстеження, тижні вагітності	Групи вагітних		
		Контрольна група (n=30)	I група (n=40)	II група (n=40)
Тиреотропний гормон, мМО/мл	28-30	2,3±0,2	3,01±0,04*	3,14±0,05*
	38-40	2,2±0,2	2,96±0,06*	3,01±0,03*
Трийодтиронін (Т3), нмоль/л	28-30	2,3±0,2	1,65±0,04*	1,57±0,04*
	38-40	2,0±0,2	1,81±0,03*	1,68±0,06*
Вільний тироксин (fT4), нмоль/л	28-30	16,03±0,15	15,91±0,26	13,21±0,56*
	38-40	17,13±0,11	17,02±0,63	14,31±0,71*

Примітка: \*(P<0,05) – достовірність, відносно контрольної групи.

пені – до 62,8±1,7 мкмоль/л і 50,3±2,4 мкмоль/л; при середньому – до 68,2±2,1 мкмоль/л і 54,8±1,7 мкмоль/л; при важкому – 70,1±2,7 мкмоль/л і 59,8±2,4 мкмоль/л).

Результати наших досліджень свідчать про достовірну відмінність між рівнем фолієвої кислоти при важкому ступені анемії як в основній, так і в групі порівняння, відносно контрольних показників (P<0,05).

Установлено достовірно вищий ступінь динаміки рівнів гемоглобіну і феритину як в основній, так і в групі порівняння, в абсолютних одиницях і у відсотках (табл. 3).

Вивчення рівнів гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи у вагітних основної групи (I група), в яких проводили терапію згідно з запропонованою нами методикою та у групі порівняння (II група), де проводили базисну терапію (табл. 4), свідчать, що у процесі лікувально-профілактичних заходів спостерігається нормалізація вільного Т4 (fT4), рівень якого, починаючи з 28–30 тиж гестації, наближається до такого групи контролю (I група – 15,91±0,26 нмоль/л і контрольна – 16,03±0,15 нмоль/л (P>0,05)).

Рівень ТТГ на тлі запропонованої терапії у відповідному терміні був значно вищий за такий у контрольній групі навіть у терміні 38–39 тиж гестації (відповідно ТТГ 2,96±0,06 мМО/мл і 2,2±0,2 мМО/мл (P<0,05)). У зв'язку з чим, орієнтуватись у вагітних на рівень ТТГ як показника компенсації гіпотиреозу недоцільно, оскільки fT4 нормалізується швидше, ніж ТТГ на тлі рекомендованої терапії (відповідно 15,91±0,26 нмоль/л і 16,03±0,15 нмоль/л (P>0,05)). На нашу думку, даний показник може бути основним лабораторним показником адекватності терапевтичних заходів при гіпотиреозі.

При вивченні рівнів гіпофізарно-тиреоїдних гормонів у вагітних в аналогічні терміни гестації, які лікувалися базисною терапією, відзначалась статистично достовірна різниця між контрольною групою навіть до розродження (відповідно 3,01±0,03 мМО/л і 2,2±0,2 мМО/л (P<0,05)) при незначному підвищенні Т3 до 1,68±0,06 нмоль/л і fT4 – до 14,31±0,71 (P<0,05).

Проведені дослідження з вивчення гіпофізарно-тиреоїдної системи свідчать, що використання запропонованого нами методу дозволяє знизити частоту гіпотиреозу до 85,6% у терміні 28–30 тиж вагітності і повністю ліквідува-

ти його в терміні 38–39 тиж. Тоді як, при використанні базисної терапії у терміні 38–39 тиж, субкомпенсований гіпотиреоз зберігається у 1/3 вагітних (32,5%).

Оцінка параметрів фізичного розвитку новонароджених свідчить, що діти, які народилися від матерів основної групи, де проводили терапію за розробленим нами алгоритмом, мали в середньому масу тіла 3456±230 г при зрості 52,07±0,12 см, у групі порівняння – 3250±210 г при зрості 50,15±0,18 см, а в контрольній групі – 3576±220 г при зрості 53,13±0,18 см.

На першій хвилині життя в середньому оцінка за шкалою Апгар у I групі становила 8,15±0,17 бала; у II групі – 7,91±0,18 бала.

Захворюваність новонароджених в основній групі була значно нижчою, ніж у групі порівняння. Так, гіпотрофія в структурі захворюваності новонароджених в I групі виявлена у 3 (6,0%), у II групі – в 11 (22,0%) новонароджених. У групі контролю таких випадків не було. Досить часто при огляді неонатолога відзначена нерво-рефлекторна збудливість (I група – 4,0% і II – 12,0%); вегетовісцеральна дисфункція (I група – 1,0% і II – 6,0%) (P<0,05) між I та II групою.

## ВИСНОВОК

Як свідчать результати проведеного дослідження, зниження частоти анемії, нормалізація гіпофізарно-тиреоїдної системи, гематологічних показників, рівня фолієвої кислоти, процесів ферокінези та покращання наслідків розродження у пацієток з анемією на тлі гіпотиреозу підтверджує вищу ефективність розроблених нами лікувально-профілактичних заходів, ніж базисної терапії.

### Комплексная клиничко-лабораторная оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий при ведении беременных с анемией на фоне гипотиреоза П.В. Лапко, В.А. Маляр

В статье приведены результаты исследования, на основании которых установлено, что применение у беременных на фоне гипотиреоза разработанных нами лечебно-профилактических мероприятий содействует нормализации гематологических пока-

зателей, уровня фолиевой кислоты, гипофизарно-тиреоидной системы, феррокинетики и улучшению показателей родоразрешения.

**Ключевые слова:** анемия, гипотиреоз, гипофизарно-тиреоидная система.

**The kliniko-laboratory complex estimation of effective treatment among pregnant women diagnosed with anaemia and hypothyriosis**  
**P.V. Lapko, V.A. Malyar**

In article resulted the results of research, on foundation which it was set, that application among pregnant women on a background hypothyriosis developed by us treatment assists normalization of haematological indexes, level of folacin, hypophysis-thyroid system, ferokinetics and improvement of indexes of delivery.

**Key words:** anaemia, hypothyriosis, hypophysis-thyroid system.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Варламова Т.М. Профилактика и лечение тиреоидной патологии во время беременности / Т.М. Варламова, М.М. Шехтман // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 57–58.

2. Дашкевич В.Е. Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у женщин с тиреоидной патологией. Роль прекоцептуального консультирования / В.Е. Дашкевич, Ю.В. Давыдова // Мед. аспекты здо-

ровья женщины. – 2006. – № 3. – С. 26–28.

3. Микитин Е.Н. Частота железодефицитных анемий у беременных женщин / Е.Н. Микитин, Р.Л. Кириченко, М.В. Юшкова // Анемичный синдром в клинике внутренних хвороб: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції, 3–4 квітня 2008 р. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 123–124.

4. Экстрагенитальная патология та вагітність: навч. посібник / За ред. О.В. Кравченко. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 143 с.

5. Тусканова Д.И. Опыт применения антиоксиданта – рыбьего жира – в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестозом / Д.И. Тусканова. Л.В. Саркисова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 4. – С. 40–42.

6. Цмур О.В. Профілактика перед-

часних пологів у жінок з гіпотиреозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 – акушерство та гінекологія / О.В. Цмур. – Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2006. – 18 с.

7. Larsen P.R. Detecting and treating hypothyroidism during pregnancy / P.R. Larsen // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 59.

8. Maternal anemia, iron intake in pregnancy, and offspring blood pressure in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children / M.J. Brion, S.D. Leary, G.D. Smith [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 88, № 4. – P. 1126–1133.

9. Schlienger J.L. Subclinical hypothyroidism and pregnancy / J.L. Schlienger, B. Langer // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2007. – Vol. 36, № 7. – P. 688–693.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

РАК ШЕЙКИ МАТКИ "МОЛОДЕЕТ"

Незащищенный секс является причиной значительного роста числа случаев рака шейки матки у представительниц молодого поколения Великобритании, в то время как среди старшей возрастной группы женщин заболеваемость этим опасным недугом постоянно снижается.

Раннее начало половой жизни, причем, как правило, без использования презерватива приводит к тому, что в течение 15 лет с 1992 по 2006 заболеваемость раком шейки матки среди британок возрастной группы 20-29 лет возросла на 43%, причем за тот же период число случаев этого онкологического заболевания в других возрастных группах заметно снизилось.

Эта же тенденция наблюдается во всем мире - молодые

девушки и женщины планеты все чаще "забывают" о простейших мерах предосторожности, которые могли бы уберечь их от инфицирования, прежде всего, папилломавирусом, некоторые штаммы которого являются онкогенными, то есть могут вызвать рак шейки матки.

Данные, полученные исследователями из университета города Манчестер (Manchester University), свидетельствуют о том, что число случаев этой разновидности рака на 100 000 женщин в возрасте от 20 до 29 лет увеличилось за указанный период с 5,5 до 7,9.

Эти тревожные данные были представлены на проходящей сейчас в городе Ливерпуль ежегодной конференции британских онкологов (Annual

Cancer Conference in Liverpool).

Авторы доклада указывают также на то, что помимо онкогенных штаммов папилломавируса человека свое отрицательное воздействие на рост заболеваемости раком шейки матки оказывает и курение - в Великобритании в возрастной группе 20-29 лет курит каждая четвертая женщина.

Указанная возрастная группа женщин в большинстве своем не подверглась вакцинации от папилломавируса человека, так кампания массовой иммунизации от ВПЧ началась в стране в 2008 году и была направлена на вакцинирование, прежде всего, девочек в возрасте 12-13 лет, которые еще не были инфицированы папилломавирусом.

[www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)

# Аналіз медико-соціального впливу впровадження сучасних медичних технологій на покращання репродуктивного здоров'я жінок з невиношуванням вагітності

**В.В. Подольський, С.П. Писарева, В.Л. Дронова, Вл.В. Подольський**  
 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У сучасному акушерстві однією з головних проблем є проблема невиношування вагітності, частота якого становить 10–25% від загальної кількості вагітностей і не має тенденції до зменшення [1–3]. Невиношування зумовлює високу частоту перинатальної захворюваності та смертності і шкідливо впливає на здоров'я жінки. Перинатальна смертність у разі передчасних пологів у 33 рази вища, ніж у разі пологів у строк.

Актуальність зазначеної проблеми зумовлена не лише медичними, а й соціальними факторами. В останні роки в Україні спостерігається складна демографічна ситуація: зниження народжуваності; зростання смертності дорослого населення; залишається високою дитяча смертність, хоча і є тенденція до її зниження; висока захворюваність новонароджених. Тому боротьба за життя кожної дитини має загальнодержавне значення.

Вирішенню проблеми невиношування вагітності присвячено багато досліджень, завдяки чому розроблено чимало схем спостереження і лікування зазначеної патології. Видано кілька методичних рекомендацій. Міністерством охорони здоров'я видано наказ «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (№ 582 від 15.12.2005 р.), де наведені технології з лікування невиношування вагітності. Наказом МОЗ України протокол був доповнений (наказ № 624 від 05.11.2008 р.). У ньому поєднана більшість існуючих положень щодо діагностики, профілактики та лікування невиношування вагітності. У теперішній час протокол є діючим, але ефективність наведених схем лікування та профілактики невиношування у подружжя поки що не вивчена. Не вивчена роль психоемоційних факторів (відносини в сім'ї, гармонія статевих відносин подружжя, взаємовідносини близьких, знайомих, друзів, співробітників тощо), індивідуальних властивостей особистості; факторів оточуючого середовища.

Для нормального розвитку плодового яйця важливе значення має стан материнського організму, який для ембріона, що росте, є зовнішнім середовищем. Особливе значення належить першим трьом місяцям вагітності, під час яких відбувається закладання органів і систем плода, формування плаценти.

Вирішення проблеми невиношування вагітності ускладнюється тим, що воно є поліетіологічною патологією. Будь-які порушення і розлади в організмі матері і батька, соціально-середовищні фактори можуть бути основним або опосередкованим чинником самовільного переривання вагітності.

Класифікація цих факторів та доскональна їх характеристика, наведені нами раніше у фрагменті за 2008 р. та опубліковані у пресі [4], викладені у методичних рекомендаціях [5] та використані у клінічних протоколах для лікарів.

Діагностика невиношування базується на даних анамнезу та об'єктивних даних, отриманих при обстеженні жінки до

настання та під час вагітності, з урахуванням широкого розмаїття чинників невиношування вагітності, при цьому запропоновано багато засобів та заходів щодо їх лікування [2, 7, 9, 11, 12, 16].

В Україні лікування таким жінкам (з 2008 р.) призначають за останнім протоколом (наказ МОЗ України № 624 від 3.11.2008 р.), починаючи до настання вагітності та продовжуючи під час вагітності, з огляду на дані обстеження жінки, її чоловіка та стан оточуючого середовища.

**Мета роботи** – провести клініко-епідеміологічні та соціологічні дослідження щодо сучасних новітніх технологій профілактики та лікування невиношування вагітності з доведеною ефективністю та визначити їхній медико-соціальний вплив.

Для проведення дослідження розроблена анкета щодо вивчення впровадження сучасних медичних технологій з доведеною ефективністю у сфері акушерства та гінекології для покращання репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку та вивчення їх медико-соціального впливу. Розділ «К» анкети присвячений науковому дослідженню щодо вивчення сучасної медичної технології – лікування невиношування вагітності з доведеною ефективністю у сфері репродуктивного здоров'я та їх медико-санітарного впливу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було використано опитувально-анкетний метод для вивчення даних акушерсько-гінекологічного, соматичного, психологічного впливового анамнезу, стану екології довкілля, умов життя та праці й таке інше, а також дані обстеження жінок, якщо таке проводилось.

Усього обстежено 98 жінок з невиношуванням вагітності.

Вік обстежених коливався від 20 до 39 років, найбільша кількість жінок – у віці 26–35 років. Середній вік обстежених 32,6±0,8 року.

Жінки з невиношуванням вагітності частіше хворіли дитячими інфекційними захворюваннями, а також такими інфекційними захворюваннями, як гостра респіраторна інфекція, ангіна, пневмонія, при цьому часті ангіни (більше 2 в анамнезі) були у 35% жінок, 17% з них перенесли тонзилектомію. У 23% проведена апендектомія.

На підставі наведених даних можна припустити, що інфікування відіграє певну роль у розвитку невиношування вагітності, що підтверджують дані літератури [6].

Соматичні захворювання зареєстровані у 32% жінок: вегетосудинна дистонія – у 12%, хронічний гастрит – у 7%, хронічний пієлонефрит – у 7%, хронічний холецистит – у 6%.

Становлення та перебіг менструацій без відхилень встановлено у 82% жінок, пізній початок менструацій – у 18%. Розлади менструального циклу (гіпоменструальний синдром, гіперполіменорея, дисфункціональні маткові кровотечі, альгодисменорея) спостерігались у 33% випадків.



У минулому гінекологічні захворювання перенесли 44% жінок: запальні процеси матки та придатків – у 34%, ерозія шийки матки – у 10%. Безплідність в анамнезі виявлено у 7% жінок.

Наведені дані можуть відігравати певну роль у виникненні порушень менструального циклу, безплідності, загрози переривання вагітності, невиношування.

У всіх обстежених жінок в анамнезі було від 1 до 7 вагітностей. Закінчення цих вагітностей такі: ранні самовільні аборти – 40%, пізні – 30%, припинення розвитку ембріона/плода – 25%, інші (позаматкова вагітність, міхурове занесення) – 5%. Штучні аборти проведені у 30%; у 7% жінок в анамнезі відбулися передчасні пологи; у 5% попередні пологи закінчилися операцією кесарева розтину; у 3% діти померли в ранній неонатальний період. У 21% жінок у минулому були пологи, які закінчилися народженням живих дітей, а в подальшому виникло вторинне невиношування вагітності (таблиця).

**Наслідки попередніх вагітностей в обстежених жінок (n=98)**

Наслідки вагітності	Група обстежених жінок, %
Ранні самовільні аборти	40
Пізні самовільні аборти	30
Медичні аборти	30
Припинення розвитку ембріона/плода	25
Позаматкова вагітність	3
Міхурове занесення	2
Передчасні пологи	7
Антенатальна загибель плода	6
Строкові пологи	21

Проведений аналіз показав, що найбільш важливу роль у формуванні передумов передчасного переривання вагітності відіграють самовільні викидні, медичні аборти, передчасні пологи, припинення розвитку ембріона, альгодисменорея, хронічний аднексит. Ці показники віднесені до факторів ризику невиношування.

Зважаючи на те, що звичне невиношування – це полісимптомна патологія, яка супроводжується порушенням статевої, нервової, ендокринної та інших систем, при встановленні причини зазначеної патології актуальним є визначення сукупності факторів ризику, що призводять до невиношування.

Відомо, що фактор ризику – це фактор, який супроводжує підвищену частоту захворювань, тому важливим є вивчення прогностичної значущості факторів ризику в розвитку передчасного переривання вагітності. Наявність критеріїв для можливості прогнозування розвитку передчасного переривання вагітності за певним переліком наявних супутніх чинників, виділення контингенту жінок з високим ступенем ризику виникнення цього ускладнення вагітності дозволить своєчасно виявити преморбідний фон та розробити необхідні заходи для організації повноцінного лікування.

Отримані результати про етіопатогенетичну значущість факторів ризику виникнення передчасного переривання вагітності підтверджуються критеріями наявності причинно-наслідкового зв'язку: високі OR та AtrR [7]. Як видно з наведених даних, для формування звичного невиношування високу індивідуальну прогностичну значущість мають такі впливи: патологічний перебіг попередньої вагітності, ендокринні розлади, інфекційно-запальні процеси. Наведені впли-

ви значною мірою можуть зумовлювати вторинний характер розвитку цієї патології.

Для уточнення ступеня впливу різних факторів ризику на розвиток передчасного переривання вагітності було визначено: відношення шансів (OR), частковий або пояснений ризик (AtrR) та NNT.

Показник відношення шансів свідчить, у скільки разів підвищується ризик розвитку загрози переривання наступної вагітності за наявності або відсутності фактора ризику. Показник OR вище одиниці свідчить про підвищений ризик; чим вищий показник, тим вище ризик. Частковий або пояснений ризик (AtrR) – це частина ризику захворювання, яка пов'язана з даним фактором ризику, тобто важливість фактора ризику в цілях обґрунтування лікування.

Найбільш значущими факторами ризику розвитку загрози переривання наступної вагітності є самовільні викидні, передчасні пологи, хронічний аднексит, припинення розвитку ембріона/плода та ерозія шийки матки.

За даними статистичного аналізу клінічних анамнестичних показників, найбільш ясний показник ефективності можливої профілактики, тобто вирахування кількості жінок, яких необхідно лікувати, щоб запобігти одного випадку передчасного переривання вагітності, є NNT.

Так, NNT за наявності ранніх самовільних абортів в анамнезі становить 2,9. Тобто вірогідність передчасного переривання наступної вагітності має кожна 3-тя жінка, в якій був самовільний аборт у ранньому терміні, кожна 4-та – яка мала припинення розвитку ембріона/плода або пізній самовільний викидень, кожна 5-та – з хронічним аднекситом.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Після співставлення всіх проаналізованих факторів виявилось, що у 98,4% жінок було сполучення різних факторів, що можуть сприяти виникненню невиношування. У більшості обстежених виявлено від 2 до 4 і більше факторів ризику невиношування вагітності.

З 98 вагітних, що заповнювали анкету, у 74 були проведені обстеження до вагітності. З них у 12 виявлено несприятливий вплив соціальних факторів: близьке розташування промислових підприємств (5), загазованість вулиць з напруженим рухом транспорту (4), шкідливе виробництво (3). Палили 7 жінок, палили також чоловіки (10%) та інші члени сім'ї (9%).

Із медичних показників найчастіше виявлялися ендокринна, інфекційно-запальна патологія, рідше – патологія статевих органів (аномалії розвитку та пухлини матки), ендометріоз, наявність генітальних та TORCH- інфекцій з усіма їх наслідками. Досить частою причиною були нервові розлади, зокрема стрес.

На підставі виявлених змін проведено оздоровлення до настання вагітності у 38% жінок.

Усі спостережувані вагітні отримували патогенетичну терапію відповідно до існуючого протоколу: в умовах стаціонару – 51 жінка, денного стаціонару – 9; амбулаторно – 14 жінок.

Вагітність закінчилась у 51 жінки, у 23 продовжується. З 51 жінки вагітність перервалася у I триместрі у 2, у II триместрі – у 1, передчасні пологи відбулися в 4 жінок, строкові – у 44. Частота невиношування становила 14%. Якщо враховувати, що ця частота стосується жінок зі звичним невиношуванням, то 14% – невисокий показник, тим більше, що народжені діти всі живі, а в пологових установах не померла ні одна дитина. Тому втрата вагітності (з 74 жінок) становила 4%.

**ВИСНОВКИ**

1. Розроблена анкета дозволяє під час обстеження жінок з невиношуванням урахувати якомога більше даних про жінку та її чоловіка (оточуюче середовище, умови життя і праці, взаємовідносини в сім'ї та в робочому колективі, стан здоров'я, наявність чинників порушення стану здоров'я та перебігу вагітності та ін.). Усе це допомагає винайти будь-які негарзди, що чинять несприятливу дію на організм матері і порушення з боку вагітності.

2. Існуючий протокол з надання допомоги складений досить повно, обіймає основні розділи з обстеження та лікування таких жінок, але, на нашу думку, його треба вдосконалити і доповнити в таких розділах:

- проведення диференційованої прегравідарної підготовки з урахуванням причини невиношування;
- більш чітко розмежувати циклічність спостереження лікарем жіночої консультації і консультування спеціалістами більш високого рівня надання медичної допомоги;
- враховуючи реорганізацію медицини, яка планується стосовно впровадження сімейних лікарів, у про-

токолі зазначити їх участь у спостереженні за жінками з невиношуванням вагітності.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Аржакова О.Н., Кошелева Н.Г. // *Акушерство и женские болезни.* – 2004. – III, вып. 1. – С. 37–41.
2. Венцківський Б.М. Нові аспекти патогенезу, лікування та профілактики невиношування вагітності // *Здоровье женщины.* – 2005. – № 2 (22). – С. 10–12.
3. Актуальные вопросы невынашивания беременности и выхаживания недоношенных новорожденных / Под ред. Т.К. Знаменской, С.П. Писаревой. – К.: Изд. Агентство стандарт, 2005. – 268 с.
4. Подольський В.В., Писарева С.П., Воробйова І.І. *Невиношування вагітності. Роздуми про вирішення проблеми // Здоровье женщины.* – 2009. – № 2 (38). – С. 97–102.
5. Коханевич Є.В., Дудка С.В. та ін. *Сучасна профілактика, діагностика та лікування невиношування вагітності: Метод. рекомендації.* – К., 2001. – 22 с.
6. Абрамченко В.В. *Адренергические средства в акушерской практике.* – СПб.: ТООТ «Петрополис», 2000. – 212 с.
7. Воробйова І.І. *Патогенез, профілактика та лікування невиношування вагітності з урахуванням особливостей центральних механізмів регуляції генеративної функції: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук по спец. 14.01.01.* – К., 2009. – 36 с.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ї

**ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПОДРОСТКОВ СВЯЗАЛИ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D**

Американские ученые связали недостаток витамина D с тяжестью психиатрических заболеваний у подростков, сообщает Fox News. Исследование провела группа ученых под руководством Барбары Грэйшес (Barbara L. Gracious) из Государственной детской больницы (Nationwide Children's Hospital) в Колумбусе, штат Огайо. О результатах работы они рассказали на ежегодном заседании Американской академии детской и подростковой психиатрии (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry).

Исследователи в течение 18 месяцев наблюдали группу

из 104 подростков, которые обратились за психиатрической помощью в Университет Рочестера (University of Rochester) в штате Нью-Йорк. Средний возраст участников составил 15 лет, почти три четверти из них - девочки.

В ходе лабораторных исследований дефицит витаминов группы D был выявлен у 72 процентов подростков. При этом почти у половины из них наблюдалась выраженная недостаточность указанных веществ.

Ученые выяснили, что так называемая продуктивная психопатологическая симптоматика, в частности, галлюцинации и бред, значительно чаще встре-

чалась у подростков с гиповитаминозом D, чем у участников с нормальным уровнем этих веществ. Указанные симптомы были выявлены, соответственно, у 40 и 16 процентов подростков из двух групп.

По словам авторов работы, в ходе предыдущих исследований была выявлена связь гиповитаминоза D с развитием большого депрессивного расстройства. Ученые также отметили, что дефицит витаминов группы D наблюдается примерно у девяти процентов американцев в возрасте от 13 до 19 лет.

*medportal.ru*

# Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовых болей

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

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 3. – С. 61–64

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

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

Выделяют два варианта течения варикозной болезни вен малого таза.

1. Синдром венозного полнокровия малого таза.
2. Варикозное расширение вен промежности и вульвы.

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

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

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

Отличительной особенностью вен органов малого таза женщин является образование сплетений, служащих мощными сосудистыми коллекторами, которые выполняют роль депо крови и осуществляют анастомозирование крупных сосудов малого таза. Наличие венозных сплетений определяет сложные гемодинамические условия венозного кровообращения матки и яичников. Дилатация вен обусловлена анатомо-физиологическими особенностями кровоснабжения органов малого таза, так как даже в физиологических условиях создаются предпосылки для развития застоя и частичного

обратного тока крови, что способствует развитию варикозной болезни.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Лечение.** В зависимости от выраженности патологического процесса в малом тазу возможно применение консервативных методов лечения и хирургических вмешательств. При варикозной болезни вен малого таза I или II степени, как правило, применяются консервативные методы лечения (венотоники, лечебная физкультура). В случае отсутствия эффекта от консервативной терапии или наличия III степе-



Рис. 1. Расширение и извитость внеорганных вен матки



Рис. 2. Расширенные дугообразные вены

Таблица 1

Ультразвуковые показатели состояния венозной сети малого таза у здоровых женщин

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

ни варикозной болезни вен малого таза применяется хирургическое лечение [4, 8, 9, 11].

**Целью** исследования явилась оценка эффективности венотоника Флебодиа 600 у женщин репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза и синдромом хронических тазовых болей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

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

Комплексное ультразвуковое исследование включало:

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

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

### Критерии исключения из исследования:

острые и подострые воспалительные заболевания органов малого таза, требующие применения системных антибактериальных препаратов;

- наличие специфических возбудителей ИППП (гонкокк, хламидии, трихомонады, герпес);
- беременность;
- онкологические заболевания;
- заболевания печени;
- распространенный эндометриоз;
- миома матки больших размеров;
- опухоли яичников.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

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



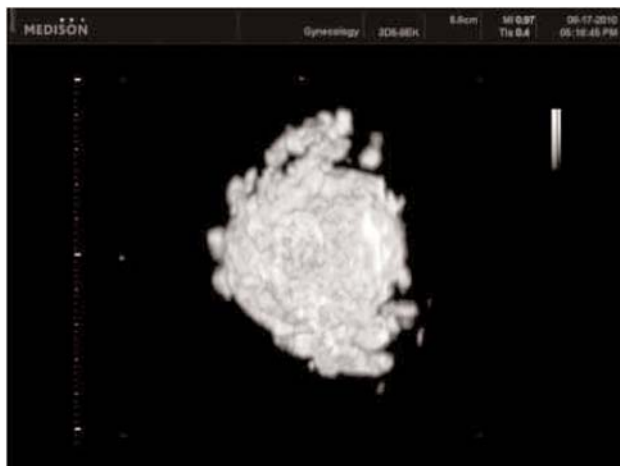


Рис. 3. 3D-доплерограмма до лечения Флебодиа 600



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

Таблица 2

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

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

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

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

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

После курса приема Флебодиа 600 отмечено улучшение состояния венозной системы малого таза у 6 из 8 пациенток. Показатели состояния венозной сети малого таза до лечения и после него представлены в табл. 2.

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

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

Наиболее важным патогенетическим звеном в формировании болевого синдрома, обусловленного венозным застоем в тазовых органах, является снижение скорости кровотока в венозной сети малого таза. Результатом применения Флебодиа 600 явилось уменьшение дилатированного диаметра вен малого таза и увеличение скорости кровотока во внутренних подвздошных и маточных венах (рис. 3, 4).

Статистически значимый терапевтический эффект наблюдался у 21 из 25 пациенток репродуктивного возраста с ВРВМТ, т.е. в 84% случаев.

### ВЫВОДЫ

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

### ЛИТЕРАТУРА

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

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИМЕЮТ ПСИХОЛОГИЧЕСКУЮ ПРИРОДУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Исследователи считают, что возникновение некоторых гинекологических заболеваний имеет психологические причины, сообщает Reuters.

Исследователи считают, что возникновение некоторых гинекологических заболеваний имеет психологические причины, сообщает Reuters.

Ученые провели исследование, в ходе которого установили, что гинекологические заболевания провоцируются психологическими проблемами. Например, миома матки угрожает женщинам, не рас-

крывшим свой творческий потенциал, эрозия шейки матки - следствие гнева по отношению к своему мужчине, а молочницей чаще страдают женщины, которые хотят все держать под своим контролем.

По мнению медиков, около 70% пациенток с миомой перестают нуждаться в оперативном лечении благодаря реализации своих творческих замыслов. В свою очередь, чтобы вылечить эрозию шейки матки, женщине нужно либо помириться, либо навсегда

расстаться со своим партнером.

Также специалисты установили, что эндометриоз является частой причиной бесплодия и подстерегает женщин, которые не умеют радоваться жизни, концентрируются на проблемах, а не на их решении.

Эксперты рекомендуют оздоровить свои мысли. Тело следует примеру и тоже станет здоровым, утверждают медики.

<http://www.medicinform.net>

# Стан гіпофізарно-яєчникових гормонів репродуктивної системи в жінок із фоною патологією шийки матки, що проживають у регіоні з природним йододефіцитом

**В.В. Подольський, І.А. Штул**

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

Здоров'я жіночого населення країни характеризує її майбутній розвиток. Сьогоднішня демографічна ситуація виводить цю проблему до особливо актуальних. Економічні та екологічні труднощі ще більш утруднюють можливості повноцінного розвитку та тривалого, якісного рівня життя. Дані 12-го Міжнародного конгресу тиреоїдологів (Киото, жовтень 2000) свідчать про те, що в 10% населення планети діагностують зоб; у 11,2 млн – ендемічний кретинізм, а також у багатьох мільйонів людей – легкі психомоторні порушення. На території України зафіксовані 80 регіонів із дефіцитом йоду, до яких належить і Закарпатський.

Оскільки, як гормони репродуктивної системи та щитоподібної залози є складовими одного ендокринологічного ланцюжка, слід звертати особливу увагу на функціональний стан останньої за наявності різних порушень у репродуктивній системі [1–3, 9].

Шийка матки (ШМ) являє собою рецепторний апарат, що реагує на циклічні зміни, які відбуваються в організмі жінки. Причина виникнення фонової патології ШМ у жінок фертильного віку має багатofакторну природу, однією з яких є порушення гормонального фону репродуктивної системи. Найбільше рецепторів ШМ має до естрогенів, тому вона є органом-мішенню дії естрадіолу. Дотепер дані одних авторів свідчать про гіперестрогенний фон, який призводить до підсилення проліферативних процесів на ШМ, тоді як, на думку інших авторів, у виникненні ерозій ШМ має значення гіпоестрогенія, за якій не відбувається диференціації резервних клітин у бік відновлення клітинної популяції сквамозного епітелію.

Під впливом естрогенів відбуваються процеси проліферації, накопичення кератину в поверхневих шарах та глікоге-

ну в проміжних шарах. Це відповідає за діяльність лактобактерій та підтримує рН середовища піхви. У разі гормональних порушень відбувається порушення кислотності піхви, змінюється місцевий імунітет, що є одним із основних факторів для розвитку запальних процесів [4–8].

**Мета** дослідження – вивчити особливості гонадотропних та статевих гормонів у жінок з фоною патологією ШМ за умов природного йододефіциту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Оцінку гормональної забезпеченості менструальної функції в жінок із фоною патологією ШМ проведено за вмістом гонадотропних та статевих гормонів у 50 пацієнок, які мешкають у йододефіцитному регіоні (основна група). Контрольна група – 30 здорових жінок. Вік жінок обох груп був від 18 до 49 років.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що рівень гонадотропних гормонів у крові жінок основної групи мав певні відмінності від відповідних показників жінок контрольної групи.

У I фазу менструального циклу (МЦ) рівень гонадотропних гормонів у більшості жінок основної групи не змінювався. Винятком були жінки з поліпами ШМ, в яких тенденція до зниження вмісту гонадотропних гормонів виявлялася вже в першу половину МЦ, переходячи у достовірне зниження концентрації ФСГ у другу половину циклу. Цифрові дані наведені у табл. 1.

У II фазу МЦ зміни регуляторної гіпофізарної ланки в основному проявлялися достовірним зниженням або тен-

Таблиця 1

**Концентрація гонадотропних гормонів у крові жінок із фоною патологією шийки матки, які мешкають в умовах природного йододефіциту**

Група	п	Фаза менструального циклу	ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	ЛГ/ФСГ
Поліпи шийки матки	15	I	4,7±0,5	4,6±0,4	0,96±0,1
		II	4,1±0,4	6,8±0,9	1,66±0,36
Екзо- та ендocerвіцити	15	I	6,8±1,4	6,4±1,1	1,16±0,17
		II	5,1±0,7	4±0,1	(0,7±0,12)*
Лейкоплакія шийки матки	10	I	5,2±0,8	5,4±1,5	0,78±0,01
		II	3,4±0,7	5±0,8	1,3±0,41
Ектопія циліндричного епітелію	10	I	5,1±1	7,5±2,2	1,4±0,3
		II	4,5±0,8	11,1±3,2	1,66±0,5
Здорові жінки (контрольна група)	30	I	6,3±0,7	7,3±0,9	1,20±0,21
		II	6,6±1,1	7,1±0,4	1,1±0,2

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показників у I фазі МЦ, p<0,05.

**Концентрація статевих гормонів яєчників у сироватці крові жінок із фоновою патологією шийки матки, які мешкають у регіонах з природним йододефіцитом**

Група	п	Фаза менструального циклу	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Поліпи шийки матки	15	I	0,0907±0,012	1,10±0,52
		II	0,190±0,018	(3,51±0,97)х,*
Екзо- та ендocerвіцити	15	I	0,112±0,014	(1,08±0,07)х
		II	0,212±0,030	(9,80±0,38)х,*
Лейкоплакія шийки матки	10	I	0,081±0,015	1,40±0,42
		II	0,212±0,033	(10,2±2,0)х,*
Ектопія циліндричного епітелію	10	I	0,11±0,029	(0,79±0,13)х
		II	0,252±0,032	(7,50±2,11)х,*
Здорові жінки (контрольна група)	30	I	0,240,1±0,070	2,71 ± 0,72
		II	0,380±0,060	(28,33±4,51)*

Примітки: х – різниця достовірна щодо показників контрольної групи;  $p < 0,05$ ; \* – різниця достовірна щодо показників у I фазу МЦ;  $p < 0,05$ .

денцією до зниження секреції ФСГ та ЛГ. Винятком були жінки з ектопією циліндричного епітелію, в котрих така тенденція спостерігалася тільки щодо вмісту ФСГ у сироватці крові (див. табл. 1).

Зміни концентрації гонадотропних гормонів у крові відбувалися досить синхронно, і коефіцієнт ЛГ/ФСГ не відрізнявся відносно показника здорових жінок. Індивідуальний аналіз результатів дослідження показав, що особливо низькі концентрації ЛГ у сироватці крові (нижчі за нижню межу норми для використаних тест-систем) у першу половину МЦ найчастіше спостерігались у жінок з поліпами ШМ – у 46,2% випадків. За наявності цервіцитів такі зміни спостерігались в 33,3%, у разі лейкоплакії ШМ – у 10% та ектопії циліндричного епітелію – у 20,15% спостережень; у II фазу МЦ відповідно: у 23, 50, 20 та 20% випадків.

Значне зниження показників рівня ФСГ у крові в I фазу МЦ за умов поліпів ШМ також визначалось у 46,2% випадків, цервіцитів – у 25%, лейкоплакії ШМ – у 30%, ектопії циліндричного епітелію – у 10%; у II фазу МЦ відповідно: у 30,8, 33,3, 20 та 30% випадків.

Значне відхилення мало поодинокий характер, за винятком жінок із цервіцитами, в яких значне зниження та підвищення вмісту ФСГ у крові спостерігалось з однаковою частотою у 25% випадків у I фазу МЦ та у 33,3% – у другу фазу МЦ. Різностямованість гормональних порушень сприяла зниженню інформативності середнього показника, який не змінювався відносно норми, проте порушення показників гіпофізарної ланки регуляції МЦ виявлено в 50% спостережень у I фазу МЦ та в 66% – у II фазу.

Гормональна функція яєчників у жінок основної групи також більшою мірою порушувалась у II фазі МЦ. Це стосувалось як секреції прогестерону, так і естрогенів. Цифрові дані наведені у табл. 2.

У здорових жінок (контрольна група) концентрація естрадіолу в крові у II фазу МЦ мала тільки тенденцію до збільшення. За умов фонових захворювань ШМ рівень цього гормону в крові у другій половині МЦ достовірно перевищував відповідний показник у I фазу МЦ, що свідчить про порушення процесів дозрівання фолікула та овуляції.

Концентрація прогестерону в II фазу МЦ у жінок усіх груп з патологією ШМ достовірно знижувалась: при поліпах ШМ – у 8,1 разу, з екзо- та ендocerвіцитом – у 2,9 разу, при лейкоплакії ШМ – у 2,8 разу, ектопії циліндричного епітелію – в 3,7 разу щодо показників здорових жінок.

Украй низькі концентрації прогестерону (від 0,39 до 1,9 нмоль/л) у II фазу МЦ свідчать про сумнівність овуляції та відсутність формування жовтого тіла у 76,9% жінок із поліпами ШМ, у 46,7% – із цервіцитами, у 50% – із лейкоплакією та в 60% – з ектопією циліндричного епітелію.

Відношення прогестерон/естрадіол знижувалось у жінок усіх обстежених груп. Особливо низькі показники визначились у жінок із поліпами ШМ та ектопією циліндричного епітелію: 18,7±5,6 та 35,7±10 проти 74±10,1 у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). У жінок з ендocerвіцитами цей показник становив 46,8±9,5 ( $p < 0,05$ ), з лейкоплакією – 51,9±11 ( $p < 0,05/0,1$ ). Відношення прогестерон/естрадіол в основній групі свідчить, що відносна гіперестрогенія, а також абсолютна та відносна гіпопрогестеронемія є в значному числі обстежених і однією з патологічних ланок розвитку фонових захворювань ШМ у жінок, які мешкають в умовах природного йододефіциту. Гормональні зрушення мають особливо виражений характер за наявності поліпів та ерозій ШМ, що є суто гормональною патологією. За умов фонових захворювань запального генезу (екзо- та ендocerвіцити) або змішаного та запального генезу (лейкоплакія ШМ) зміни коефіцієнта прогестерон/естрадіол виражені меншою мірою.

## ВИСНОВКИ

Отже, у жінок із фоновою патологією ШМ, які мешкають у регіонах з природним йододефіцитом, спостерігається тенденція до зниження вмісту гонадотропних гормонів у крові переважно в II фазу МЦ. Ступінь порушень гіпофізарної ланки регуляції МЦ залежить від нозологічної форми патології: за умов поліпів та лейкоплакії ШМ спостерігається достовірне зниження концентрації обох гонадотропних гормонів в крові, за умов екзо- та ендocerвіцитів – рівня ЛГ, а за умов ектопії – циліндричного епітелію тільки тенденція до зниження ФСГ у II фазу МЦ.

Відношення ЛГ/ФСГ не відрізняється від такого у здорових жінок.

У жінок основної групи абсолютні показники вмісту естрадіолу в крові знижені. Проте секреція гормону в II фазу МЦ значно перевищує таку в I фазу МЦ, що разом зі значним зниженням рівня прогестерону забезпечує сталість відносної гіперестрогенії та гіпопрогестеронемії. Найбільш низький показник прогестерон/естрадіол виявлений у жінок із поліпами ШМ та ектопією циліндричного епітелію в II фазу МЦ.



ЛІТЕРАТУРА

1. Богатирева Р.В. Состояние акушерско-гинекологической помощи в Украине и пути ее улучшения // Медико-социальные проблемы семьи. – 1997. – Т. 2, № 1. – С. 3–6.
2. Йена С.К., Джозаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. – Т. 2 / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1998. – 432 с.
3. Маменко М.Є. Йододефіцитні захворювання у дітей на Сході України // Современная педиатрия. – 2008. – № 3 (20). – С. 20–25.
4. Назаренко Е.Г. Патология шейки матки при эндокринных формах бесплодия. Принципы ведения больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – С. 19.
5. Подольський В.В., Козар В.Я. Діагностика та лікування порушень репродуктивного здоров'я та захворювань щитоподібної залози як підґрунтя прегравідарної підготовки // Здоровье женщины. – 2009. – № 10 (46). – С. 38–42.
6. Руднев С.В., Волобуев А.И., Адамян Л.В. и др. Состояние щитовидной железы у больных с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами женских половых органов // Акушер. и гинек. – 2000. – № 3. – С. 41–43.
7. Тотоян Э.С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акушер. и гинек. – 1994. – № 1. – С. 8–10.
8. Шилин Д.Е. Акушерские аспекты йодного дефицита и его коррекция // Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2005. – № 7. – С. 5–7.
9. Messure progress/ World health day safe motherhood. – Geneva: WHO, 2004. – P. 33–36.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. Фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
  - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
  - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
  - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
  - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
  - Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

**Статьи просим присылать по адресу:**

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua

# Оценка эффективности препарата Залаин® в терапии вульвовагинита кандидозной ЭТИОЛОГИИ

**М.В. Кажина, Л.Ф. Чигарева, Л.В. Коваленко, Т.В. Некрашевич, А.М. Уколова, Ю.И. Калейчик**

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ГУ «Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»

УЗ «Зельвенская центральная районная больница»

В работе представлены результаты обследования 43 женщин с кандидозным вульвовагинитом, пролеченных с помощью интравагинального введения нового противогрибкового препарата с инновационным двойным механизмом действия – Залаина. При финальном обследовании был зарегистрирован отличный эффект применяемого лечения (клинико-микологическое выздоровление). Установлено полное отсутствие жалоб, микроскопия мазка была отрицательной, роста культуры гриба *Candida albicans* на питательных средах получено не было. Эффективность применения Залаина в наших наблюдениях составила 90,7%. Кроме антимикотического действия Залаин® эффективно действует на условно-патогенные микроорганизмы. Побочных эффектов и аллергических реакций не было отмечено. Препарат отлично переносится, удобен в применении, однократный курс позволяет повысить compliance лечения. Залаин® является эффективным и безопасным препаратом и может быть рекомендован для широкого использования в практике акушеров-гинекологов для лечения острого кандидозного вульвовагинита.

**Ключевые слова:** кандидозный вульвовагинит, Залаин®.

Кандидозный вульвовагинит (КВ) является широко распространенным заболеванием нижнего отдела половой тракты у женщин [1, 8, 14]. Исследованиями последних десятилетий установлено значительное учащение случаев КВ. По данным Н.М. Герасимовой [2], частота КВ составляет от 30 до 45 % в структуре инфекционных заболеваний нижнего отдела половых органов женщин. Распространенность этой патологии неуклонно растет во всем мире [7, 11]. Среди предрасполагающих факторов, ведущих к развитию КВ, большое значение имеет длительный прием антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков. Ведущая роль в возникновении КВ принадлежит грибам вида *Candida albicans*, которые являются причиной заболевания у 95% таких больных [11]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* постоянно присутствуют в организме человека и относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Грибы *Candida* диморфны, так как способны существовать в виде бластоспор, а также псевдомицелия [8]. При определенных условиях грибы *Candida albicans* становятся патогенными и вызывают развитие КВ [4].

Несмотря на широкий выбор различных антимикотических препаратов, проблема КВ остается крайне актуальной. У 20–40% женщин по неясным причинам заболевание резистентно к терапии, характеризуется хроническим течением с частыми рецидивами [9, 4, 16]. В лечении КВ используют как системные, так и местные интравагинальные антимикотические средства [5, 6, 13]. Препараты для лечения КВ выпускаются в различных лекарственных формах (свечи, таблетки, кремы) и предназначены для локального или системного применения. Интравагинальный путь введения более предпочтителен, так как препарат попадает непосредственно во влагалище, колонизированное грибами *Candida albicans*.

Тем самым предполагается достижение высокой эффективности малых доз лекарства и исключается системное воздействие на организм в целом, снижая риск побочных реакций.

Современные представления о патогенетических механизмах развития КВ еще далеко не полны, однако уже сейчас можно указать на некоторые новые направления в разработке мер профилактики, диагностики и лечения КВ [3]. По мере возрастания роли грибов как возбудителей заболеваний осуществлялись новые разработки и совершенствование средств лечения грибковых инфекций [3, 10, 14]. Учитывая распространенность и влияние данной патологии на качество жизни пациенток, практикующие врачи заинтересованы в появлении новых эффективных антимикотических препаратов, соответствующих более высоким требованиям – лекарственный препарат должен обладать высокой эффективностью, безопасностью и compliance. На наш взгляд, этим требованиям может соответствовать препарат Залаин® (сертаконазол, 300 мг), производства ОАО Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия) [3].

Залаин® является принципиально новым противогрибковым препаратом локального действия из группы производных имидазола с инновационной молекулярной структурой – 3,7-двузамещенным бензотиафеном. Залаин обладает двумя основными механизмами противогрибкового действия:

1) тиазоловая часть молекулы сертаконазола угнетает синтез эргостерола – наиболее важного компонента в мембране дрожжей и грибов, что приводит к деструкции хитиновой оболочки дрожжевых клеток и их гибели;

2) бензотиафен, благодаря структурному сходству с триптофаном стенки гриба, оказывает прямое перфорирующее действие на плазматическую мембрану грибов, обеспечивая высокую фунгицидную активность в низких концентрациях [12].

Нами предпринята попытка проведения постмаркетинговых клинических испытаний препарата. На первом этапе выполнено техническое задание по протоколированию испытаний. Составленный протокол исследований содержал 20 листов и включал 3 визита к гинекологу. Пациентки, обратившиеся за помощью с клиническими признаками кандидозного кольпита, подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство в соответствии со статьей 3, 21, 22 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении». Согласно статье 7 того же закона пациент в доступной форме получал информацию о своем заболевании, необходимости обследования и лечения, а также получал препарат Залаин® бесплатно, что подтверждал своей подписью.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность применения вагинальных суппозиториев Залаин® у пациенток с кандидозным вульвовагинитом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Во время «нулевого» визита (решение организационных вопросов) оценивались критерии включения и исключения. Критериями включения были следующие:

- 1) возраст от 18 до 45 лет;
- 2) диагнозы: острый вульвовагинальный кандидоз, вагинит другой грибковой этиологии;
- 3) пациентки, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола;

4) пациентки, соблюдающие указания врача.

Критерии исключения:

- 1) беременные и кормящие грудью (при необходимости проводился тест на беременность, УЗИ органов малого таза);
  - 2) повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
  - 3) пациенты, страдающие острыми или хроническими воспалительными (в стадии обострения) заболеваниями органов малого таза;
  - 4) больные с сопутствующими ИППП (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомоноз, папилломавирусная инфекция, генитальный герпес с манифестными проявлениями);
  - 5) наличие у пациентки психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии;
  - 6) алкоголизм, наркомания в настоящее время либо в анамнезе;
  - 7) активный туберкулез, муковисцидоз, системные заболевания соединительной ткани;
  - 8) больные, нуждающиеся в запрещенной в рамках данного исследования терапии;
  - 9) участие пациентки в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес;
  - 10) отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки;
  - 11) параллельное участие пациентки в другом аналогичном исследовании;
  - 12) предварительное лечение другими антимикотиками грибкового вагинита не менее чем за 3 дня до назначения Залаина, за исключением случаев, когда грибы и микроорганизмы были резистентны или продолжали персистировать.
- Нами обследованы 43 пациентки репродуктивного возраста: 18–25 лет – 34,8%, 26–37 лет – 39,5%, 38–45 лет – 25,7%. КВ был верифицирован на основании данных анамнеза, результатов клинического и лабораторного исследования. Доказательными клиническими признаками КВ считали следующие: зуд и жжение во влагалище, обильные «творожистые» выделения из половых путей. Всем женщинам были проведены до лечения и после терапии следующие анализы – микроскопия влагалищных мазков, посев влагалищных выделений на питательные среды (5% кровяной агар, среду Сабуро, желточно-солевой агар, среду Эндо). Этиоло-

гически значимыми считались микроорганизмы, выделенные в количестве 10 КОЕ/мл и более. При росте культуры *Candida spp.* на среде Сабуро проводили количественный анализ колоний.

Для лечения КВ все женщины получали 1 суппозиторий Залаина однократно интравагинально глубоко в задний свод влагалища на ночь. При отсутствии микологического действия назначали повторно 1 суппозиторий Залаина интравагинально однократно на ночь. Лабораторные исследования проводили трижды: до лечения, через 7 дней и через 30 дней после терапии. Длительность заболевания в среднем составляла 7–15 дней. Клиническую эффективность оценивали через 7 дней от начала лечения на основании динамики данных анамнеза, состояния физических, лабораторных и микробиологических исследований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические симптомы кандидемии не специфичны, а местные проявления, наоборот, столь академичны (особенно при дебюте заболевания), что являют образчик клинически верифицированной нозологической формы. При первичном осмотре все пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из влагалища, сопровождающиеся зудом, жжением, болью в области наружных половых органов, гиперемией слизистых оболочек влагалища. Выделения творожистого вида, умеренные были констатированы у 35 (81,4%) больных, обильные – у 6 (13,9%), незначительные слизистые – 2 женщин (4,7%). Боль, сильно выраженная, выявлена только у 3 (7%) пациенток, умеренная – у 29 (67,4%) и слабо выраженная – у 11 (25,6%) женщин. На зуд и жжение (умеренно выраженные) жаловались 37 (86,1%), а на сильно выраженные – 6 (13,9%) больных. Дизурические умеренные симптомы отмечены у 34 (79,1%), а сильно выраженные – у 2 женщин. При влагалищном исследовании умеренная гиперемия слизистых оболочек была выявлена у 72%, отечность – у 77% пациенток. При микроскопии влагалищных мазков у 22 (51,2%) больных количество эпителиальных клеток было более 10 в поле зрения, лейкоцитов – 10–20 в поле зрения, у 17 (39,5%) – сплошь покрывали поле зрения (табл. 1).

Диагностика кандидоза базируется на данных клинического исследования, обнаружении дрожжевых клеток бактериоскопическим и бактериологическим методами. При микроскопии мазков обнаружен мицелий и споры гриба в значительном количестве у 14 (32,5%) женщин. При микробиологическом исследовании у 40 (93%) больных были выявлены грибы *Candida albicans* и дисбиотические нарушения

Таблица 1

Микроскопическое исследование влагалищного секрета (бактериоскопия)

	До лечения		После лечения	
	Абсолютное количество	Относительное количество, %	Абсолютное количество	Относительное количество, %
<b>ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ</b>				
4-5 в п./зрения	21	48,8	9	20,9
Более 10 в п. / зрения	22	51,2	3	7
Нет	Нет	Нет	31	72,1
<b>ЛЕЙКОЦИТЫ</b>				
4-5 в п. / зрения	12	27,9	7	16,3
10-20 в п. / зрения	11	25,6	6	13,9
Сплошь в п. / зрения	17	39,5	2	4,7
Единицн. в п. зрения	3	7	28	65,1

Микробиологическое исследование

	До лечения		После лечения	
	Абсолютное количество	Относительное количество, %	Абсолютное количество	Относительное количество, %
CANDIDA SPP.				
Нет	3	7	39	90,7
Единичные КОЕ	11	25,6	4	9,3
Умеренное кол-во КОЕ	15	34,8	Нет	Нет
Значительное кол-во КОЕ (споры, мицелии)	14	32,6	Нет	Нет
РОСТ РЕЗИДЕНТНОЙ МИКРОФЛОРЫ НА ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ				
Нет	3	7	6	13,9
Единичные КОЕ	8	18,6	11	25,6
Умеренное кол-во КОЕ	28	65,1	14	32,6
Значительное кол-во КОЕ	4	9,3	12	27,9

Таблица 3

Общая оценка терапии Залаином больных кандидозным вульвовагинитом

Критерии оценки	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Выраженное улучшение	19	44,2
Значительное улучшение	20	46,5
Незначительное улучшение	4	9,3
Отсутствие эффекта	Нет	Нет
Нежелательные явления	Нет	Нет

(табл. 2). Лейкоциты и эпителиальные клетки в значительном количестве присутствовали у 65% и 50% больных соответственно (см. табл. 1).

Клиническую эффективность и динамику симптомов изучали в первую неделю от начала лечения и через 1 мес после окончания терапии. Все больные отмечали положительную динамику уже на третьи-четвертые сутки после применения Залаина. Наиболее быстро (к концу первых суток применения препарата) купировались такие симптомы, как зуд и жжение. Снижалась интенсивность выделений из половых путей, купировалась полностью болезненность в области наружных половых органов. При влажалищном осмотре гиперемия слизистой оболочки влажалища и шейки матки была слабо выраженной, без признаков отека. Через 7 дней после лечения клинические симптомы вагинального кандидоза полностью исчезли у 39 (90,7%) женщин (табл. 3). Четырём пациенткам, у которых отсутствовал микологический эффект, назначали повторно 1 суппозиторий Залаина интравагинально однократно на ночь. При микроскопическом и культуральном исследовании у 42 больных грибы рода *Candida* не были выявлены (см. табл. 2). После лечения более интенсивным был рост резидентной микрофлоры (см. табл. 2). Этот факт можно считать наиболее оптимистичным результатом, так как большинство препаратов, влияющих на зубиотики, тормозят в последующем адгезивные процессы во влажалище для индигенов.

При повторном микроскопическом исследовании во всех наблюдениях был получен положительный эффект. При финальном обследовании был зарегистрирован отличный эффект применяемого лечения (клинико-микологическое выздоровление). Это означало полное отсутствие жалоб, микроскопия мазка была отрицательной, роста культуры *Candida albicans* на питательных средах получено не было, интенсифицирован рост резидентной микрофлоры. Общая оценка терапии Залаином представлена в табл. 3.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой клинической и микробиологической эффективности суппозитория Залаин®. Необходимо отметить, что местное применение препарата в выполненном нами исследовании характеризовалось высокой безопасностью. Мы не отметили ни одного случая непереносимости препарата или возникновения нежелательных явлений. Эффективность применения препарата Залаин® в наших наблюдениях составила 90,7%. Следует отметить, что, кроме антимикотического действия, Залаин® эффективно действует на условно-патогенные микроорганизмы, чрезмерная активация которых нередко приводит к развитию и поддержанию стойкого и выраженного воспалительного процесса. Побочных эффектов и аллергических реакций не было отмечено. Препарат хорошо переносился, удобен в применении. Результаты нашего исследования согласуются с данными российских и других зарубежных ученых [7, 12, 17–20].

Залаин® является высоко эффективным и безопасным препаратом и может быть рекомендован в местной терапии острого КВ для широкого использования в практике акушеров-гинекологов.

**Estimation of Zalain® effectiveness in therapy of candidal vulvovaginitis**  
**M.V. Kazhina, L.F. Chigareva, L.V. Kovalenko,**  
**T.V. Nekrashevich, A.M. Ukolova, Y.I. Kaleichik**

The article presents the results of the investigation of 43 women with candidal vulvovaginitis, who were treated by intravaginal introduction of Zalain®, a new antimycotic drug with innovation double mechanism of action. The perfect result of the treatment was noted at the final investigation (clinicomycological recovery). No complaints were registered; microscopy of vaginal smear was negative; there was no growth of *Candida albicans* at different nutrient mediums. Therapeutic effectiveness of Zalain® in our research was 90,7%. In addition to has a marked antimicotic action it influences effectively on conditionally



СЕРТАКОНАЗОЛ

# Залайн

ИННОВАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА



**ЗАЛАЙН® – 1 ОВУЛЯ БЫСТРО И БЕЗ РЕЦИДИВОВ  
УСТРАНЯЕТ ЗУД И ВЫДЕЛЕНИЯ ПРИ  
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ  
БЛАГОДАря ТРОЙНОМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ**

Реклама лекарственного средства.  
Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией, которая прилагается к упаковке.  
Представительство "Эгис Нюрт." в Украине:  
03680, г. Киев, ул. Машиностроительная, 44, тел./факс: (044) 247-41-01



РС МЗ Украины № УА/1849/02/01 от 19.03.2007 р.

pathogenic microorganisms. Side effects and allergic reactions weren't observed. Zalain® is effective, safe and easy-to-use drug. Even single course of treatment with Zalain® allows to increase efficiency and convenience of therapy of candidal vulvovaginitis, and can be recommended for wide application in obstetric-gynecologic practice.

**Key words:** *candidal vulvovaginitis, Zalain®*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В.Л. Этиология, эпидемиология и патогенез кандидозного вульвовагинита // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 6. – С. 5–7.
2. Герасимова Н.М., Воронова О.А., Жулимова Н.Л. Эффективность препарата гинофорт в терапии вульвовагинитов кандидозной этиологии // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 71–72.
3. Залаин, инструкция по медицинскому применению препарата. – 2005. – 27 с.
4. Караев З.О., Журавлева Н.П. Спонтанная изменчивость популяции штаммов *Candida albicans* // Журн. микробиол. – 1992. – № 9–10. – С. 18–21.
5. Куперт А.Ф., Кравчук Л.А., Акудович Н.В. Новый подход к лечению неспецифических и кандидозных вагинитов у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2002. – № 5. – С. 49–52.
6. Липова Е.В., Хрзаян Р.С. Эффективность монотерапии бактериального вагиноза и урогенитального кандидоза тержинамом – комбинированным местнодействующим препаратом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 5. – С. 66–69.
7. Логутова Л.С., Гаспарян Н.Ф., Будыкина Т.С. и др. Оценка эффективности Залаина при лечении больных с острым кандидозным вульвовагинитом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 32–35.
8. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий у женщин репродуктивного возраста. – СПб., 1996. – 126 с.
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ковалера Т.Д. и др. Эффективность поэтапной терапии при рецидивирующем вагинальном кандидозе и сочетанной форме вагинального кандидоза и бактериального вагиноза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 4. – С. 62–66.
10. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И., Шамугия Н.Л. Применение микосиста для лечения кандидозного вульвовагинита при подготовке к медицинскому аборту // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 34–37.
11. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз. Поликлиническая гинекология. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 632 с.
12. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с кандидозным вульвовагинитом // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 2–3.
13. Репина М.А., Садовый О.Т., Сафронова М.М. К вопросу о диагностике и лечении генитального кандидоза // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 7. – С. 14–15.
14. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Этиология, патогенез и терапия хронического вагинального кандидоза // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 4. – С. 49–53.
15. Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В. и др. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 1. – С. 60–63.
16. Хамадянов У.Ф., Низаева А.Р. Опыт применения иммунокорригирующей и сорбционной терапии в лечении больных с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 3. – С. 34–38.
17. Arzeni D. Prevalence of Antifungal susceptibility of vaginal yeasts // Eur. J. Epidemiol. – 1997. – Vol. 13, № 4. – P. 447–450.
18. Elliott K.A. Managing patients with vulvovaginal candidiasis // Nurse pract. – 1998. – Vol. 23, № 3. – P. 44–46.
19. Martin Mazuelos E., Aller Al Morilla D., Montero O. Antifungal activity of Sertaconazole in vitro against *Candida* spp. // Chemotherapy. – 1996. – Vol. 42, № 1. – P. 12–17.
20. Sobel J.D. Vulvovaginitis due to *Candida* gr. An emerging problem // Mycoses. – 1998. – Vol. 41, № 2. – P. 18–22.

# Эффективность применения Магне-В<sub>6</sub> в коррекции вегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом

Т.Г. Романенко, Е.Н. Гопчук

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины

Представлены результаты собственного исследования эффективности коррекции вегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом препаратом Магне-В<sub>6</sub>. Использовались две схемы лечения – заместительная гормональная терапия и препараты кальция и комбинация Магне-В<sub>6</sub> и средств заместительной гормональной терапии. Обе терапевтические схемы оказались эффективными в повседневной практике. Однако результаты исследования демонстрируют более высокую эффективность применения препарата Магне-В<sub>6</sub> на фоне заместительной гормональной терапии.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, Магне-В<sub>6</sub>, лечение, профилактика.

Климактерический синдром (КС) – симптомокомплекс, характеризующийся нейропсихическими, вазомоторными, обменно-эндокринными, сердечно-сосудистыми и прочими нарушениями, возникающими на фоне возрастных изменений в период перименопаузы. Частота КС возрастает и оценивается в пределах 25–50%, увеличиваясь у жительниц города и женщин, занятых умственным трудом [1].

Ведущей жалобой пациенток с КС являются приливы жара. По всей вероятности, прилив жара – зеркало нарушений в механизмах регуляции синтеза и высвобождения нейропептидов и медиаторов ЦНС. Многие авторы отмечают следующую частоту наиболее характерных патологических симптомов КС: приливы жара – 91%, гипергидроз – 81%, головная боль – 50%, депрессия – 38%, кардиалгия – 28%, снижение работоспособности – 32% [2].

Классическое лечение КС предусматривает проведение на первом этапе немедикаментозной терапии; второй этап – нормализация функционального состояния ЦНС; третий этап – гормонотерапия.

Системное применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) оказывает эффект при приливах жара, вегетососудистых расстройствах, остеопорозе, невротических нарушениях. Однако у многих женщин на фоне ЗГТ не исчезают психоневротические расстройства [3, 3а]. Для их лечения чаще всего используют несколько классов лекарственных средств: анксиолитики (транквилизаторы) – главным образом бензодиазепины; бета-блокаторы; нейролептики; антидепрессанты, другие препараты [4].

В последние годы в психофармакологии наблюдается повышенный интерес к препаратам метаболического действия [5], что можно объяснить несколькими причинами. Препараты, прицельно влияющие на определенные нейромедиаторные системы, оказывают на ЦНС мощное воздействие, последствия которого не до конца ясны (так как сами нейрохимические механизмы различных психических состояний не до конца известны) и не могут быть точно спрогнозированы. Препараты метаболического действия часто сами являются естественными метаболитами, как, например, аминокислоты, или имеют экзогенное происхождение, но являются необходимой частью обмена веществ, как, например, микроэлементы. Метаболические средства безопасны, действуют «мягко», используют главным образом возможности саморегуляции без истощения ресурсов организма.

Роль магния в обмене веществ многообразна. Внутриклеточная концентрация ионов магния уступает лишь концентрации калия, натрия и кальция. Доказана роль недостаточности этого элемента в генезе расстройств сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, эндокринных и психических нарушений [6]. Суточная потребность в магнии составляет до 300 мг у женщин и 400 мг – у мужчин [7].

Привлекает внимание оригинальный препарат, представляющий собой комбинацию микроэлемента магния и пиридоксина.

Магний играет ведущую роль в энергетическом, пластическом и электролитном обмене. Он выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул. В частности, от наличия достаточного количества магния зависит нормальное функционирование рибосом и связывание с ними информационной РНК – ключевого механизма биосинтеза белка. Кроме того, магний участвует в обмене фосфора, синтезе АТФ, регуляции гликолиза, построении костной ткани и др. Особо важной представляется роль магния в процессах мембранного транспорта, где он является естественным антагонистом кальция. Магний способствует торможению сократительной активности гладких и исчерченных мышц за счет расслабления отдельных клеток – миоцитов путем блокады кальций-зависимого взаимодействия сократительных белков [8–10]. Наконец, важнейшая роль магния связана с его центральным действием. Магний служит естественным антистрессовым фактором – он тормозит развитие процессов возбуждения в ЦНС и снижает чувствительность организма к внешним воздействиям.

Дефицит магния в организме встречается весьма часто. По мнению некоторых исследователей, например, в США у 25–30% населения выявляется недостаточное поступление магния с пищей [11]. В значительной степени это связано с современными технологиями обработки пищевых продуктов (рафинирование) и применением минеральных удобрений, приводящих к дефициту магния в почве и, соответственно, в растительных продуктах. Кроме того, причиной магниевой недостаточности могут быть нарушения режима питания, избыток кальция в пище, алкоголизм, применение диуретиков, нарушение всасывания в тонком кишечнике, инфекционно-воспалительные заболевания – энтерит, гастроэнтерит, эндокринная патология (сахарный диабет, гиперсекреция альдостерона и гормонов щитовидной железы), хронический стресс, спортивные нагрузки, а также периоды беременности и лактации, перименопаузы [12, 13]. Даже из приведенного краткого перечня основных причин магниевой недостаточности можно сделать вывод о распространенности этого явления. В настоящее время доказана роль недостаточности магния в развитии самых разнообразных форм патологии: сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, аритмии, ишемическая болезнь сердца), эндокринной (сахарный диабет), психоневрологической (тревога, депрессия, головокружение, мигрень, расстройства памяти, судорожный синдром) [14, 15]. Особое значение дефицит магния приобретает в акушерско-гинекологической практике. Очевидно, что показания для коррекции содержания магния в организме включают не только лечебные задачи, но и профилактические.

Из вышесказанного вытекает актуальность и насущная необходимость для клинической практики экзогенной коррекции дефицита магния с целью лечения и профилактики ряда пато-



Вегетативные нарушения у женщин исследуемых групп до и после лечения

Вегетативные нарушения	До лечения		Через 8 нед лечения	
	Основная группа, n=60 (%)	Контрольная группа, n=30 (%)	Основная группа, n=60 (%)	Контрольная группа, n=30 (%)
Легкая степень	20 (33,3)	9 (30)	6 (10)	8 (26,6)
Средняя степень тяжести	29 (48,3)	18 (60)	4 (6,6)	5 (16,6)
Тяжелая степень	11 (18,3)	3 (10)	-	-

логических состояний. Основное место здесь отводится применению магнийсодержащих препаратов.

В процессе создания таких средств особое внимание было обращено на сочетание магния с витамином В<sub>6</sub>. Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) играет важнейшую роль в основных процессах метаболизма – обмене аминокислот, синтезе нейромедиаторов и многих ферментов, обладает нейро-, кардио- и гепатотропным, а также гемопоэтическим действием. Было установлено, что пиридоксин способствует повышению всасывания магния в кишечнике, улучшает его транспорт в клетки и процессы внутриклеточного накопления, потенцирует фармакологические эффекты магния. В свою очередь, магний способствует активации витамина В<sub>6</sub> в печени. Таким образом, сочетание магния и витамина В<sub>6</sub> оптимально дополняет их физиологические эффекты в организме и снижает риск развития дефицита магния [16].

Комплексное применение препаратов магния и такого «нейротропного» витамина, как пиридоксин, обусловило их широкое применение в области неврологии, психиатрии и наркологии, а также при лечении любых состояний, сопровождающихся психоэмоциональным напряжением. Комбинация пиридоксина и магния оказывает профилактическое действие при хроническом умственном и физическом переутомлении, показана при головной боли, нарушениях сна, синдроме предменструального напряжения и КС [17, 18].

Все приведенные доводы и послужили основой для разработки и клинического применения комбинированных пероральных лекарственных средств, содержащих магний и витамин В<sub>6</sub>, в коррекции психоневротических расстройств у женщин с КС.

**Цель** данной работы – улучшение результатов профилактики и лечения вегетативных расстройств у женщин при КС на основе установления и научного обоснования взаимосвязи нарушений состояния вегетативной нервной системы и развития КС и разработка методов коррекции этих нарушений.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать особенности минерального баланса у женщин при КС.
2. Изучить состояние нейровегетативного статуса у женщин при КС.
3. Разработать и внедрить схему коррекции вегетативных расстройств у женщин при КС.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено комплексное обследование и лечение 90 женщин с психоневротическими расстройствами при КС.

С целью изучения эффективности разработанной лечебно-профилактической коррекции вегетативных расстройств при КС женщины были разделены на основную и контрольную группы. В контрольную группу вошли 30 женщин, которым профилактические и лечебные мероприятия осуществлялись по традиционным принципам: дифференцированное назначение препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ), препаратов кальция. В основной группе (60 женщин) на фоне традиционной терапии проводилась коррекция вегетативных расстройств препаратом Магне-В<sub>6</sub> в терапевтической дозе (2 таблетки 3 раза в сутки) в течение 8 нед.

У женщин обеих групп изучался анамнез жизни, гинекологический анамнез и общесоматический анамнез для выявления

экстрагенитальной патологии. Для определения клинических особенностей течения и установления степени тяжести КС, а так же для самооценки выраженности вегетативных нарушений климатерического периода проводили их оценку по шкале менопаузального индекса Куппермана–Уваровой (нейровегетативные нарушения) [3]; подсчитывали индекс Кердо и коэффициент Хильдебранда, заполняли опросник А.М. Вейна [19]. Согласно данным анамнеза, общеклинического исследования и степени тяжести КС достоверно установлена репрезентативность основной и контрольной групп.

Общеклиническое обследование включало оценку общего состояния, анкетирование, общий осмотр и бимануальное исследование. Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования крови (уровень глюкозы), печеночные пробы, коагулограмму. Проводилось УЗИ органов малого таза и молочных желез, ЭКГ, консультации терапевта, невролога и по необходимости – смежных специалистов. Определение показателей минерального обмена проводилось путем определения уровня общего кальция и магния в сыворотке крови.

Динамическое наблюдение проводилось в течение 8 нед с обследованиями через 4 и 8 нед от начала исследования.

Во время осмотров выясняли жалобы, динамику их изменения, оценивали соматический статус, характер и степень выраженности вегетативных проявлений КС. Математический анализ полученных данных проводился с использованием ряда процедур математической статистики из пакета программ Statistica 6.0. Применялись непараметрические статистические критерии: критерий Манна–Уитни, точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из результатов исследования, значения изучаемых показателей у женщин обеих клинических групп до лечения достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ). У большинства обследованных наблюдались вегетативные нарушения средней степени тяжести (табл. 1). В результате проведенного лечения клиническая эффективность была достигнута у 66,7% (40 пациенток) основной группы. Процентное изменение по опросникам Вейна, заполняемых врачом, было достигнуто у 63,3% (38 пациенток), заполняемых пациенткой – у 65,0% (39 пациенток), со стороны нейровегетативных нарушений по индексу Куппермана в модификации Уваровой – у 58,3% (35 пациенток). Клиническая эффективность купирования нейровегетативных симптомов через 8 нед лечения в исследованных группах представлена в табл. 2.

Наиболее выраженная клиническая эффективность через 8 нед лечения по выбранной схеме в основной группе пациенток была достигнута в отношении таких симптомов, как нарушение сна, раздражительность, плаксивость и снижение работоспособности, у 57 пациенток (95%), повышенная потливость у 46 пациенток (76,7%), головная боль у 44 пациенток (73,3%), ухудшение памяти у 47 (78,3%), приливы жара у 38 пациенток (63,3%). Хорошие результаты получены при коррекции астенических нарушений – клиническая эффективность у 52 пациенток – 86,7% ( $p < 0,001$ ). По результатам подсчета индекса Кердо после лече-



Таблица 2

**Клиническая эффективность купирования  
нейровегетативных симптомов через 8 нед лечения  
в исследованных группах**

Симптомы	Основная группа, %	Контрольная группа, %
Приливы жара	63,3	62,9
Ухудшение памяти	78,1	76,7
Головная боль	73,2	71,4
Повышенная потливость	76,7	70,7
Снижение работоспособности	95	94,5
Плаксивость	95	94
Раздражительность	95	91
Нарушение сна	95	91

ния в основной группе на 15% увеличилось количество пациенток с эйтонией (вегетативным равновесием) ( $p < 0,05$ ), а у остальных уменьшилась выраженность вегетативной дисфункции. Коэффициент Хильдебранда существенно не изменился ( $p > 0,05$ ). Отмечено достоверное улучшение когнитивных функций согласно результатам корректурной пробы Бурдона и счета по Крепелину–Шульте. При этом в контрольной группе за период наблюдения 8 недель у 16 женщин (53,3%) наблюдалось стабильное состояние, а у 13 женщин (43,3%) – незначительная отрицательная динамика вегетативных проявлений климактерического синдрома.

Низкое содержание магния в плазме крови выявлено у 20 (66,7%) женщин контрольной группы и у 42 (70%) – основной группы. Дефицит магния может сочетаться с гипокальциемией и гипокальциемией. В наших исследованиях у 25 (83,3%) пациенток контрольной группы и 52 (86,7%) – основной группы дефицит магния сочетался с гипокальциемией. Дефицита калия при этом не обнаружено. После проведенного лечения препаратом Магне-В<sub>6</sub> у пациенток основной группы гипомagneмизма была обнаружена только у 12 (20%), а в контрольной группе уровень магния в плазме крови остался практически на том же уровне у 18 (60%) пациенток.

**ВЫВОДЫ**

У женщин в климактерический период преобладают дегенеративные процессы, включая нарушение минерального баланса, сопровождающегося дефицитом кальция и магния в организме. Гормональный дисбаланс усугубляет отрицательный минеральный обмен, приводит к астении нервной ткани, что в совокупности ухудшает нейровегетативный статус женщин.

Коррекция вегетативных расстройств должна проводиться с учетом всех патогенетических механизмов их возникновения с целью компенсации функции вегетативной нервной системы. Применение препарата Магне-В<sub>6</sub> вместе с ЗГТ в комплексном лечении и профилактике вегетативных расстройств позволяет воздействовать на патогенетические механизмы их развития.

Таким образом, предлагаемый способ показал хорошую клиническую эффективность в отношении вегетативных нарушений у женщин при КС, что дает возможность успешно использовать препарат Магне-В<sub>6</sub> с целью профилактики, а также лечения вегетативных расстройств при КС у данной категории больных.

**Ефективність застосування Магне-В<sub>6</sub> у корекції вегетативних розладів у жінок  
Т.Г. Романенко, Є.Н. Голчук**

Представлені результати власного дослідження ефективності корекції вегетативних розладів у жінок із клімактеричним синдромом препаратом Магне-В<sub>6</sub>. Було використано дві схеми лікування – замісна гормонотерапія і препарати кальцію та комбінація Магне-В<sub>6</sub> разом із замісною гормонотерапією. Обидві терапевтичні схеми вия-

вилися ефективними в повсякденній практиці. Проте результати дослідження демонструють більш високу ефективність застосування препарату Магне-В<sub>6</sub> на тлі замісної гормонотерапії.

**Ключові слова:** клімактеричний синдром, Магне-В<sub>6</sub>, лікування, профілактика.

**Efficiency of Magne-B<sub>6</sub> administartion in autonomic disturbances correction to women with climacteric syndrome**

**T.G. Romanenko, E.N. Gopchuk**

Results of own research of efficiency of correction of vegetative disorders at women with a climacteric syndrome by preparation Magne-B<sub>6</sub> are presented. Two schemes of treatment were used – hormonal replacement therapy and preparations of calcium and hormonal replacement therapy in combination with Magne-B<sub>6</sub>. Both therapeutic schemes have appeared effective in a daily practice. However results of research show efficiency of application of Magne-B<sub>6</sub> on a background of hormonal replacement therapy for correction of vegetative disorders at women with a climacteric syndrome.

**Key words:** climacteric syndrome, Magne-B<sub>6</sub>, treatment, prophylaxis.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Зайдиева Я.З. Новые тенденции гормональной терапии климактерических расстройств в постменопаузе – низкодозированные режимы // Фарматека: Международный медицинский журнал. – 2004. – № 15. – С. 11–16.
2. Менопаузальный синдром: клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия / Под ред. В.И. Кулакова, Е.М. Вихляевой. – М., 1996. – 64 с.
3. Сметник В.П. Климактерический синдром / В.П. Сметник, Н.М. Ткаченко, Г.А. Глезер, Н.П. Москаленко. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
4. Здоровье женщин и менопауза / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 528 с.
5. Громова О.А. Бухарина Е.В. Галицкая С.А. и др. Коррекция дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 48–52.
6. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. – М., 2003. – 41 с.
7. Галич С.Р., Шпак И.В., Щурко М.И. Целесообразность базового применения препарата Магне-В<sub>6</sub> в схемах профилактики преэклампсии // Здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 53–57.
8. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Роль магния в развитии предменструального синдрома // Гинекология. – 2003. – № 2. – С. 23–33.
9. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. – Кишинев, 1992.
10. Ebel H., Gunther T. Magnesium metabolism: a review // J. Clin. Chem. & Clin. Biochem. – 1998. – V. 18. – P. 257–270.
11. Dipalma J.R. Magnesium replacement therapy // Am. Pharm. Pract. – 1990. – V. 11. – P. 173–176.
12. Отчет о сравнительном исследовании фармакокинетики препаратов Магвит В<sub>6</sub>, таблетки, покрытые оболочкой, кишечнорастворимые (производитель «GlaxoSmithKline») и Магне-В<sub>6</sub>, таблетки, покрытые оболочкой (производитель «Sanofi Winthrop Industrie»). – Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС). – Харьков, 2004.
13. Меллина І.М., Павловська Т.Л., Владимиров О.А., Тофан Н.І. Досвід використання Магне-В<sub>6</sub> в акушерській практиці // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 2. – С. 119–123.
14. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Роль магния в патогенезе и лечении артериальной гипертензии // Терапевт. арх. – 2004. – № 12. – С. 67–69.
15. Saris N.E.L., Mervaala E., Karppanen H. et al. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects // Clin. Chim. Acta. – 2000. – V. 249. – P. 1–26.
16. Зинкович И.И. Магний + витамин В6: макро- и микроэлементы // Medicus Amicus. – 2005. – № 3.
17. Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Красникова Н.И., Раюшкин В.А. Магне-В<sub>6</sub> в терапии побочных эффектов психотропных средств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 1.
18. Битчук Е.Д. Применение препарата Магне-В<sub>6</sub> для профилактики осложнений в климактерическом периоде // Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов: Материалы III Республиканской научно-практической конференции. – Харьков, 2001. – С. 92–94.
19. Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991. – С. 39–71.
20. Сметник В.П. Место Магне-В<sub>6</sub> в коррекции психовегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе // В.П. Сметник, Л.Б. Бугарева // Фарматека: Международный медицинский журнал. – 2004. – № 15. – С. 74–78.

# Изменения показателей активности местных неспецифических протеиназ и их ингибиторов при гиперплазиях эндометрия

Е.П. Коваленко<sup>1</sup>, Т.Ф. Татарчук<sup>2</sup>, С.В. Литвинова<sup>1</sup>, А.В. Кубышкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МЗ Украины, г. Симферополь

<sup>2</sup>Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

Проведено изучение изменений активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в маточных смывах у женщин с разными видами гиперплазий эндометрия (ГЭ). Установлено, что формирование ГЭ сопровождается развитием дисбаланса в состоянии местных неспецифических протеиназ и их ингибиторов, который проявляется ростом трипсино- и эластазоподобных протеиназ и снижением уровня местносинтезируемых кислотостабильных ингибиторов протеиназ. Наиболее выраженные изменения выявлены при комплексной ГЭ. Воспалительный процесс в урогенитальной системе способствует более выраженному росту активности протеиназ в маточных смывах и снижению уровня антипротеиназного потенциала. Оценка выраженности изменений в протеиназ-ингибиторной системе маточных смывов может использоваться в качестве критериев оценки формирования воспалительных изменений в эндометрии при его гиперплазии и для оценки прогноза течения гиперплазий, а также риска малигнизации эндометрия и эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, воспаление, протеиназы, ингибиторы протеиназ.

Протеолитические ферменты и их ингибиторы составляют отдельную группу биологически активных факторов, которые участвуют в регуляции множества различных функций организма и немаловажную роль играют в реализации репродуктивной функции женщин [10, 13, 14]. Однако изучению роли протеиназ в функционировании репродуктивной функции и развитии патологии органов репродукции уделяется явно недостаточно внимания. Известно, что оплодотворение представляет собой классический протеолитический процесс, в котором ведущую роль играет специфическая трипсиноподобная сериновая протеиназа акрозин [10]. Акрозин содержится в акросомах сперматозоидов и его основная функция заключается в расщеплении оболочки (зоны пеллюцида) экстрацеллюлярного матрикса, окружающего яйцеклетку, для осуществления процесса пенетрации, а недостаточная активность акрозина всегда будет сказываться на качестве процесса оплодотворения.

Однако и дальше уже оплодотворенная яйцеклетка для успешного формирования беременности должна имплантироваться в ткани эндометрия. В этом процессе также активное участие принимает протеолитическая подготовка тканей эндометрия к имплантации. При внедрении трофобласта в ткани эндометрия происходит процесс ремоделирования эндометриальной ткани, в формировании которого играет роль баланс между протеиназами и их ингибиторами [13, 15, 16, 19].

В этой связи следует отметить, что маточный фактор составляет, по данным разных авторов, от 24 до 62% всех нарушений репродуктивной функции женщин и может являться следствием разнообразных причин [2, 18, 21]. Одной из частых причин нарушений репродуктивной функции может быть развитие гиперпластических процессов эндометрия, в патогенезе которых важное значение также имеют процессы

протеолиза. В настоящее время активно изучается роль матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов в развитии гиперплазии эндометрия, а также в возникновении и прогрессии злокачественных процессов в слизистой оболочке матки [9, 12, 17]. Кроме того, протеолитические ферменты выделяемые активированными лейкоцитами, способны разрушать матрикс соединительной ткани и базальной мембраны эпителия, нарушая гистоархитектонику тканей, что в свою очередь может способствовать нарушению процессов пролиферации и дифференцировки эндометрия [1, 3]. Изучение компонентов протеиназ-ингибиторной системы в крови дает дополнительную информацию о характере патологического процесса в репродуктивной системе женщин [6, 7], однако чаще носит неспецифический характер и не в полной мере отражает состояние местных процессов протеолиза.

В связи с этим целью проведенного исследования состояла в изучении активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в маточных смывах у женщин с гиперплазиями эндометрия (ГЭ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 89 женщин репродуктивного возраста с различными видами ГЭ. В соответствии с классификацией ВОЗ женщины были разделены на 3 группы. В первую группу включили 41 женщину с простой ГЭ, во вторую – 36 женщин с комплексной ГЭ и в третью группу – 12 женщин с комплексной гиперплазией с атипическими изменениями в эндометрии. Средний возраст обследованных женщин составлял  $38,8 \pm 1,0$  года. В качестве контрольной группы были отобраны 18 здоровых фертильных женщин, сопоставимых по возрасту, не имевших в анамнезе и в настоящее время заболеваний эндометрия и давших согласие на включение в исследование.

Внутриматочный смыв получали непосредственно перед проведением гистероскопии путем введения в полость матки 3–4 мл подогретого физиологического раствора через педиатрический одноразовый катетер Фолея. Катетер Фолея вводили в полость матки без предварительного расширения канала шейки матки до ее инструментального выскабливания. К другому концу катетера присоединяли одноразовый десяти-миллиметровый шприц. Введенную жидкость аспирировали через 20–30 с. Получали 3–4 мл внутриматочного смыва. Смыв замораживали и хранили до проведения исследования при температуре минус 15–18 °С.

Перед проведением исследований смывы размораживали и центрифугировали 15 мин при 1500 g. Биохимические определения проводили в надосадочной жидкости. Результаты пересчитывали на 1 мг белка внутриматочных смывов, что позволяло стандартизовать полученные данные. Белок во всех смывах определяли методом Лоури.

Определение протеолитических ферментов и их ингибиторов проводили с использованием специфических субстратов на основе энзиматических методов [5]. Трипсиноподоб-

ную активность (ТПА) определяли по измерению скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина (БА) от синтетического субстрата этилового эфира N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинина (BAEE). Определение эластазоподобной активности (ЭПА) осуществляли с использованием синтетического субстрата N-t-вос-аланил-p-нитрофенилового эфира (VANPE). Определение антитриптической активности внутриматочного смыва осуществляли по торможению расщепления трипсином этилового эфира N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинина (BAEE). При определении активности кислотостабильных ингибиторов предварительная подготовка внутриматочного смыва заключалась в его прогревании при кислых значениях pH для полной инактивации лабильных ингибиторов. Для этого предварительно разбавленный в два раза 0,05 М (pH 4,1) ацетатным буфером внутриматочный смыв прогревали в течение 20 мин при температуре 60 °C на водяной бане. Полученный экстракт нейтрализовали 0,05 М NaOH до нейтральных значений, центрифугировали и 0,5 мл супернатанта использовали для исследования. Дальнейшее определение соответствовало методике определения антитриптической активности.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических методов с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности расхождений (m). В качестве критерия оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали t-критерий Стьюдента. Статистические расчеты выполняли в среде электронных таблиц Excel для Microsoft Office.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что изменение показателей протеолиза в маточных смывах зависит как от формы гиперпластического процесса в эндометрии, так и от наличия сопутствующего воспалительного процесса в репродуктивной системе женщин. Формирование гиперпластического процесса приводило к росту протеолитической активности в маточных смывах (табл. 1). Так, активность эластолитических ферментов при простой ГЭ достоверно увеличивалась в 7,5 раза и при обеих формах комплексной гиперплазии была в 8–9 раз выше контроля. Уровень ТПА был достоверно повышен в 2,5–3 раза при всех типах гиперплазий.

Антитриптическая активность, характеризующая способность ингибировать трипсиноподобные протеиназы, в маточных смывах существенно не менялась. После незначительного повышения при простой ГЭ происходило ее снижение до контрольных значений при комплексной ГЭ. В то же время, кислотостабильные ингибиторы (КСИ) протеиназ, которые представлены местносекретируемыми ингибиторами, достоверно снижались при простой и комплексной гиперплазии в 2–3 раза и переставали определяться в маточных смывах при комплексной ГЭ с атипией. Оценивая в целом реакцию протеиназ-ингибиторной системы при ГЭ, следует отметить развитие дисбаланса, который проявляется увеличением активности протеиназ при относительном или абсолютном дефиците ингибиторов протеиназ.

Неспецифические протеиназы и их эндогенные ингибиторы в первую очередь характеризуют развитие воспалительных изменений и в связи с этим был проведен анализ состояния компонентов протеиназ-ингибиторной системы в зависимости от наличия воспаления в репродуктивной системе (табл. 2). Для этого, больные были разделены на группы в зависимости от состояния биоценоза влагалища. Использовали классификацию Е.Ф. Кира [4] с подразделением пациенток на группы с вагинальным нормоценозом, промежуточным типом биоценоза и вагинитом.

В ходе проведенных исследований было установлено, что наличие воспалительного процесса усиливает изменения в состоянии показателей протеиназ-ингибиторной системы. Показатели протеолитической активности становились достоверно выше во всех группах с ГЭ, но если на фоне нормоценоза ЭПА была выше контроля в 8 раз, то при вагините активность эластазоподобных протеиназ увеличивалась в 18 раз. Причем при вагините активность ЭПА почти в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) превосходила активность при нормоценозе. Аналогичная тенденция была свойственна для изменений ТПА, которая при вагините была в 2,3 раза выше, чем при нормоценозе.

При исследовании ингибиторов протеиназ установлено, что на фоне тенденции к росту антитриптической активности отмечается снижение уровня КСИ протеиназ. Если в группе с нормоценозом КСИ остаются на уровне показателей контрольной группы, то у пациенток с промежуточным типом биоценоза и вагинитом отмечено достоверное снижение КСИ как по отношению к контрольной группе, так и к группе с вагинальным нормоценозом.

Для того чтобы выявить, насколько воспалительный процесс репродуктивной системы может влиять на изменения показателей протеолиза при различных видах гиперплазий, пациентки были распределены на группы, в первую из которых были включены 36 женщин с нормоценозом и промежуточным типом биоценоза, а во вторую – 41 женщина с вагинитом. Внутри групп женщины были разделены на пациенток с простой ГЭ и комплексной ГЭ. Как показали полученные результаты (рисунок), и у женщин с меньшим проявлением воспалительных изменений, и у женщин с вагинитом отмечается практически идентичная динамика изменений показателей при простой и комплексной ГЭ. Однако обращает на себя внимание тот факт, что при вагините разница показателей активности протеиназ при простой и комплексной ГЭ меньше, чем при нормоценозе. Аналогичная тенденция отмечается в снижении уровня КСИ. Выявленные изменения свидетельствуют, что главную роль в изменении уровня протеиназ и их ингибиторов играет характер гиперпластического процесса, а воспаление репродуктивной системы можно расценивать как дополнительный фактор развития изменений.

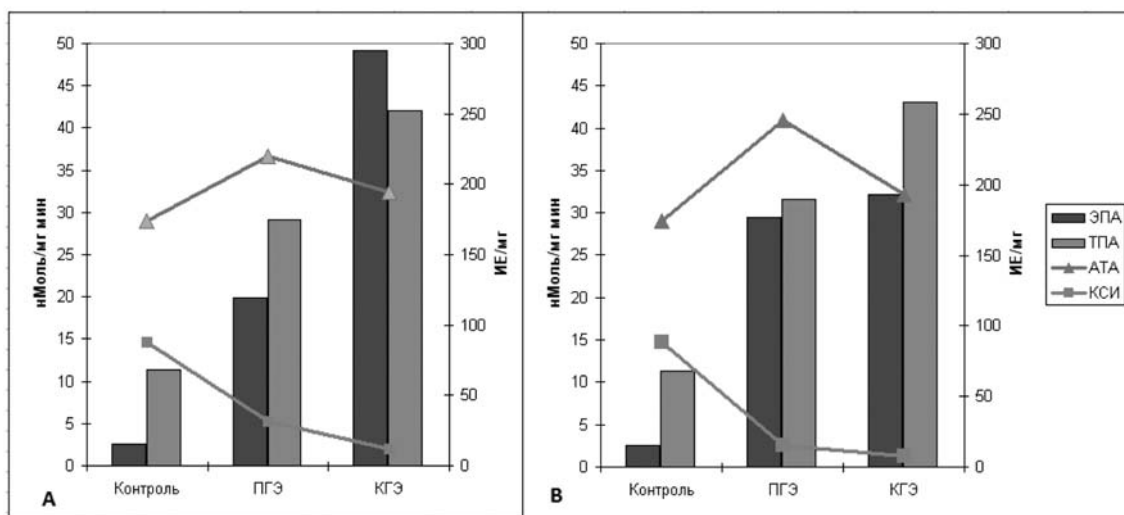
Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что с точки зрения оценки патогенетических механизмов развития ГЭ, определение показателей протеиназ-ингибиторной системы внутриматочных смывов может дать ценную дополнительную информацию, характеризующую особенности течения патологии. С одной стороны, активация протеиназ может играть существенную роль в деградации внеклеточного матрикса эндометрия. Подобная способность протеиназ нейтрофильных гранулоцитов установлена в ряде исследований [11, 20]. Известно, что лизосомальные гранулы нейтрофильных гранулоцитов содержат более 20 различных ферментов, среди которых присутствуют металлопротеиназы, коллагеназы, эластаза и катепсин G, обладающие выраженным деструктивным потенциалом [11]. Кроме того, выявлена способность гиперплазированного эндометрия в отличие от нормального в стадии пролиферации экспрессировать более высокий уровень ММП -1, -3 и -9 [8]. В нормальных тканях деструктивное действие протеиназ контролируется мощной системой ингибиторов [3]. В частности,  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназ и секреторный ингибитор эластазы эффективно ингибируют активность нейтрофильных протеиназ [3, 11]. Однако в нашем исследовании установлено, что на фоне интенсивного роста трипсино- и эластазоподобных протеиназ не наблюдается роста антитриптической активности и происходит снижение местносинтезируемых КСИ. Это может свидетельствовать о важ-

Таблица 1

Активность неспецифических протеиназ и их ингибиторов в маточных смывах у женщин с различными видами ГЭ

Группы	n	ЭПА нмоль/мг в 1 мин	ТПА нмоль/мг в 1 мин	АТА мИЕ/мг	КСИ мИЕ/мг
Контроль	18	2,62±0,41	11,3±1,3	174,2±14,5	88,1±16,1
Простая ГЭ	41	19,8±3,32*	28,12±4,77*	226,9±33,5	23,2±4,9*
Комплексная ГЭ	36	24,3±5,5*	36,41±6,27*	192,7±26,85	31,3±13,0*
Комплексная ГЭ с атипией	12	22,71±5,02*	25,57±3,39*	152,7±32,7	0*,**

Примечание: звездочками показана достоверность различий (p<0,05); \* – по отношению к контролю, \*\* – по отношению к группе с простой ГЭ.



Показатели неспецифических протеиназ и их ингибиторов в маточных смывах у женщин с различными видами ГЭ на фоне номоценоза и переходного типа биоценоза (А) и на фоне вагинита (В).

Таблица 2

Активность неспецифических протеиназ и их ингибиторов в маточных смывах у женщин с ГЭ в зависимости от выраженности эндовагинальных воспалительных проявлений

Группы	n	ЭПА нмоль/мг в 1 мин	ТПА нмоль/мг в 1 мин	АТА мИЕ/мг	КСИ мИЕ/мг
Контроль	18	2,62±0,41	11,3±1,3	174,2±14,5	88,1±16,1
ГЭ на фоне нормоценоза	15	20,8±3,18*	16,32±4,38	184,1±36,0	87,9±24,1
ГЭ на фоне промежуточного типа биоценоза	21	24,7±3,05*	23,84±5,21*	235,3±39,35	13,4±4,1*,**
На фоне вагинита	41	49,1±8,02*,**	37,72±6,84*,**	231,7±44,7	6,0±3,2*,**

Примечание: звездочками показана достоверность различий (p<0,05); \* – по отношению к контролю, \*\* – по отношению к группе с нормоцинозом.

ном значении воспалительного компонента в формировании ГЭ, что требует дальнейшего изучения.

С другой стороны, прогрессивное повышение активности эластазо- и трипсиноподобных протеиназ на фоне снижения активности ингибиторов протеиназ и в первую очередь местносекретируемых КСИ, судя по полученным результатам, можно рассматривать в качестве фактора риска малигнизации эндометрия.

В заключение следует отметить, что развитие протеиназ-ингибиторного дисбаланса в тканях эндометрия при развитии патологии может иметь важное значение в оценке клинического течения заболеваний эндометрия. Дальнейшее изучение роли протеиназ-ингибиторных взаимоотношений может позволить подойти к пониманию роли изменений данных показателей при развитии воспалительных процессов, трансформации доброкачественного патологического процесса в сторону малигнизации и нарушений в тонких механизмах, участвующих в процессах оплодотворения.

## ВЫВОДЫ

1. Формирование гиперплазий эндометрия сопровождается развитием дисбаланса в состоянии местных протеиназ и их ингибиторов, который проявляется увеличением активности протеиназ и угнетением активности ингибиторов. Дисбаланс выявляется при простой гиперплазии, а наиболее выражен при комплексной гиперплазии эндометрия.
2. Наличие воспалительного процесса урогенитальной системы приводит к более выраженной активации неспецифических протеиназ и изменению активности ингибиторов, что может способствовать формированию и прогрессированию гиперплазии эндометрия.
3. Рост активности протеиназ и угнетение активности местносинтезируемых кислотостабильных ингибиторов протеиназ отражают характер воспалительного процесса в эндометрии при его гиперплазии и выявленные изменения могут рассматриваться как факторы риска малигнизации эндометрия.



**Зміни показників активності місцевих неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів при гіперплазіях ендометрію**

**Є.П. Коваленко, Т.Ф. Татарчук, С.В. Литвинова, А.В. Кубишкін**

Проведено вивчення змін активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у маткових змивах жінок з різними видами гіперплазій ендометрію (ГЕ). Установлено, що формування ГЕ супроводжується розвитком дисбалансу в стані місцевих неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів, який проявляється зростанням трипсино- і еластазоподібних протеїназ і зниженням рівня місцевосинтезованих кислотостабільних інгібіторів протеїназ. Найбільш виражені зміни виявлені при комплексній ГЕ. Запальний процес в урогенітальній системі сприяє більш вираженому зростанню активності протеїназ в маткових змивах та зниженню рівня антипротеїназного потенціалу. Оцінка змін протеїназ-інгібіторної системи маткових змивів може використовуватися в якості критеріїв оцінки формування запальних змін в ендометрії при його гіперплазії і для оцінки прогнозу перебігу гіперплазій, а також ризику малигнізації ендометрію і ефективності терапії.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрію, запалення, протеїнази, інгібітори протеїназ.

**Changes in the local nonspecific proteases activity and level of their inhibitors in endometrial hyperplasia**

**Ye.P. Kovalenko, T.F. Tatarchuk, S.V. Litvinova, A.V. Kubyskin**

Changes in the nonspecific proteases activity and level of their inhibitors in uterine lavage fluid of women with different types of endometrial hyperplasia it was studied. Formation of endometrial hyperplasia is accompanied by the development of an imbalance in the state of local non-specific proteinases and their inhibitors, which shows the growth of trypsin- and elastase-like activity and decrease of local synthesis of acid-stable proteinase inhibitors. The most significant changes it was found in complex endometrial hyperplasia. The inflammatory process in the urogenital system leads to more increase of proteinase activity in uterine lavage fluid and reduce antiproteinase activity. Assessment of the changes in proteases and their inhibitors in uterine lavage fluid can be used as criteria for the formation of inflammatory changes in the endometrium during hyperplasia development, to assess the prognosis of hyperplasia, the risk of endometrial malignancy and the efficiency of the treatment.

**Key words:** endometrial hyperplasia, inflammation, proteinases, proteinase inhibitors.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Адамьян Л.В. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия / Адамьян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. // Проблемы репродукции. – 2007. – № 1. – С. 21–25.

2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: Руководство / Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2 изд. // М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 784 с.

3. Вовчук И.Л. Роль сериновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов при неопластической трансформации / Вовчук И.Л. // Лабораторная диагностика. – 2010. – Т. 4 (54). – С. 52–59.

4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб: Нева–Люкс, 2001. – 365 с.

5. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах. Методичні рекомендації / Кубишкін А.В. та ін. – К., 2010. – 28 с.

6. Пептидгидролазная активность сыворотки крови женщин с онкологическими заболеваниями эндометрия / Вовчук И.Л. и др. // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 47, № 1. – С. 98–102.

7. Протеїнази сироватки крові жінок з доброякісними та злоякісними пухлинами репродуктивних органів / Вовчук І.Л. і др. // Вісник ОНУ. – 2001. – Т. 6, Вип. 1. – С. 5–10.

8. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., Леваков А., Гуриев Т.Д., Макаров И.О. Роль матричных металлопротеиназ в развитии аденомиоза // Проблемы репродукции. – 2006. – Спец. выпуск. – С. 86–87.

9. Bourboulia D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion / D. Bourboulia, W.G. Stetler–Stevenson // Semin Cancer Biol. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 161–168.

10. Buffone M.G. The role of the acrosomal matrix in fertilization / Buffone M.G., Foster J.A., Gerton G.L. // Int. J. Dev. Biol. – 2008. – V. 52 (5–6). – P. 511–522.

11. Chua F. Neutrophil elastase: mediator of extracellular matrix destruction and accumulation / F. Chua, G.J. Laurent // Proc. Am Thorac Soc. – 2006. – Vol. 3, № 5. – P. 424–427.

12. Effects of matrix proteins on the expression of matrix metalloproteinase-2, -9, and -14 and tissue inhibitors of metalloproteinases in human cytotrophoblast cells during the first trimester / Xu P. et al. // Biol. Reprod. – 2001. – V. 65. – P. 240–246.

13. Goldsmith L.T. Relaxin regulates endometrial structure and function in the rhesus monkey / Goldsmith L.T., Weiss G. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2005. – V. 1041. – P. 110–117.

14. Huang H.Y. The cytokine network during embryo implantation / Huang H.Y. // Chang Gung Med. J. – 2006. – V. 29 (1). – P. 25–36.

15. Matrix metalloproteinase-2 activity, protein, mRNA, and tissue inhibitors in small arteries from pregnant and relaxin-treated nonpregnant rats / Jeyabalan A. // J. Appl. Physiol. – 2006. – V. 100. – P. 1955–1963.

16. Matrix metalloproteinase-11/stromelysin-3 exhibits collagenolytic function against collagen VI under normal and malignant conditions / E.R. Motrescu, S. Blaise, N. Etique [et al.] // Oncogene. – 2008. – Vol. 27, № 49. – P. 6347–6355.

17. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models / M. Fanjul–Fernández, A.R. Folgueras, S. Cabrera, C. Lyppez–Otin // Biochim Biophys Acta. – 2010. – Vol. 1803, № 1. – P. 3–19.

18. Sanders B. Uterine factors and infertility / Sanders B. // J. Reprod. Med. – 2006. – V. 51 (3). – P. 169–176.

19. Seshagiri P.B. Embryo–endometrial proteases during early mammalian development / Seshagiri P.B., Lalitha H.S., Mishra A., Sireesha G.V. // Indian J. Exp. Biol. – 2003. – V. 41 (7). – P. 756–763.

20. Sun Z. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression / Sun Z., P. Yang // The lancet oncology. – 2004. – № 5. – P. 182–190.

21. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization–embryo transfer who repeatedly cannot conceive / Oliveira F.G. et al. // Fertil. Steril. – 2003. – V. 80. – P. 1371–1378.

# Особливості функціональної здатності печінки у жінок з фіброміомою матки на тлі захворювань гепатобіліарної системи

О.М. Макарчук, Л.Г. Бойчук, В.І. Юнгер, О.М. Островська, І.В. Мегедін  
Івано-Франківський національний медичний університет

Гіперпластичні процеси матки належать до найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів. Метою дослідження було провести оцінку білкового обміну та функціонального стану гепатоцитів у жінок з фіброміомою матки і порушенням функції гепатобіліарної системи. Під час дослідження були використані такі сучасні методи: вивчення спектра сироваткового білка методом диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі та окремі інструментальні дослідження (УЗ), а також проведений клініко-параклінічний аналіз історій хвороб 150 жінок з фіброміомою матки у віці від 35 до 45 років, які лікувалися в гінекологічному відділенні обласного перинатального центру м. Івано-Франківськ. На підставі отриманих результатів зроблено висновки, що в жінок з фіброміомою матки на тлі порушення функції гепатобіліарної системи виникають значні зміни показників білкового обміну, які залежать від преморбідного фону й тяжкості дисгормональних порушень та проявляються гіпо- і диспротеїнемією, гіпоальбумінемією, відсутністю синтезу окремих білків зони повільних і швидких пост-трансферинів. Причому таке глибоке ураження гепатоцитів може бути незворотним, що вимагає патогенетичної корекції шляхом включення до курсу лікування препаратів з гепатопротекторною, антиоксидантною та ангіопротекторною дією.

**Ключові слова:** фіброміома матки, захворювання гепатобіліарної системи, білковий обмін, диск-електрофорез білка.

Гіперпластичні процеси матки належать до найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів. Часто їх неухильно зростає і становить від 30 до 50% у жінок старше 35 років, а за даними аутопсій – 80% [1, 2]. Провідне місце серед них посідає фіброміома матки, частота якої в жінок репродуктивного віку становить 20–30% [4]. Ця патологія не лише спричиняє зниження працездатності та погіршення якості життя жінок, а й часто є причиною безплідності, невиношування та передчасних пологів [3]. Здорова печінка є найбільш багатогранним за своїм метаболізмом органом, що здійснює тисячі ферментативних реакцій, які відбуваються багаточисленними метаболічними шляхами. Ферменти, що продукуються клітинами паренхіми, синтезують біологічні молекули, при цьому паренхіматозні клітини переробляють також гормони та інші продукти метаболізму в водорозчинні речовини, що підлягають подальшому виведенню з організму. Існує дуже важливий феномен метаболізму естрогенів «першого пасажу через печінку», що полягає в значних метаболічних перетвореннях, що відбуваються в стінці тонкого кишечника та печінці після перорального застосування гормональних середників до того, як молекули досягнуть загального кровотоку. При цьому відбувається стимуляція синтезу таких протеїнів, як транспортні білки гормонів, включаючи статеві стероїди, що зв'язують глобуліни, білки, що беруть участь у регуляції гомеостазу, субстрати ренину.

Окрім феномена першого пасажу через печінку, який є важливим для здійснення біотрансформації та метаболізму після перорального застосування гормонів, гепатоцити також беруть участь у біотрансформації естрогенів після того, як вони попали в загальний кровотік, причому ця здатність залежить від індивідуальних особливостей, гормональних факторів та складників препаратів, у тому числі і гестагену. Стає зрозумілою роль печінки в реалізації позитивного впливу гормонотерапії в жінок з фіброміомою матки, а проблеми, які виникають за наявності патології гепатобіліарної системи, вимагають свого вирішення [3].

**Мета роботи** – провести оцінку білкового обміну та функціонального стану гепатоцитів у жінок з фіброміомою матки і порушенням функції гепатобіліарної системи.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Був проведений клініко-параклінічний аналіз історій хвороб 150 жінок у віці від 35 до 45 років гінекологічного відділення обласного перинатального центру, які були розподілені на такі групи: I (основна група) – 60 жінок з фіброміомою матки та обтяженим гепатологічним анамнезом; II (група порівняння) – 60 жінок з фіброміомою матки без ураження функції печінки; III (контрольна група) – 30 жінок зі збереженим менструальним циклом без ознак гіперпластичних захворювань репродуктивної сфери.

Усім жінкам були проведені сучасні дослідження, зокрема, вивчення спектра сироваткового білка методом диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі (ДЕФ в ПААГ) та окремі інструментальні дослідження (УЗ) із застосуванням лінійних і секторальних датчиків до апарату «Аloka-630» (Японія).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження певну хронічну патологію гепатобіліарної системи було виявлено у 56,67% (68) пацієнток. У цілому хронічний гепатит холестатичної етіології був діагностований у 25,8% (31), а хронічний холецистопанкреатит – у 4,2% (5) жінок з фіброміомою матки. Серед дискінезій переважала гіпотонічна – 43,8% (32 пацієнтки). Гіпертонічну дискінезію було виявлено у 7,5% (9 пацієнток), а змішану – у 34,2% (25 пацієнток). Гіпотонічну біліарну та змішану дискінезію частіше виявляли в жінок основної групи. Гіпертонічну – навпаки, в осіб групи порівняння. Первинну дискінезію встановлено у 24,5% (18 випадків від усіх дискінезій).

Варто зазначити, що в 58 пацієнток основної групи (96,67±2,32)% виявлено дискінезію жовчних шляхів, у 39 (65,00±6,16)% – безкам'яний холецистит, у 17 (28,33±5,82)% – калькульозний холецистит, у 23 (38,33±6,28)% – хронічний гепатит, у 5 (8,33±3,57)% – хронічний холецистопанкреатит, у 23 (38,33±6,28)% – не-

алкогольну жирову хворобу печінки, що вказує на статистично достовірне збільшення дискінезії жовчовивідних шляхів, запального процесу жовчного міхура та ураження паренхіми печінки в указаній категорії жінок. Натомість у групі порівняння патологія гепатобіліарної системи спостерігалася тільки в 5 жінок (8,33±3,57%); дискінезії жовчовивідних шляхів – у 5 (8,33±3,57)%, у тому числі в поєднанні з хронічним холециститом без конкрементів – в 1 випадку (1,67±1,65)%; причому зазначена нозологія була діагностована після ретельного обстеження в плані виконання даної діагностичної програми.

Сукупність клініко-анамнестичних даних і результатів об'єктивного та лабораторно-інструментального дослідження в жінок контрольної групи засвідчили тільки у 3 випадках (10±5,48)% дискінезію жовчовивідних шляхів, у 2 (6,67±4,55)% – прояви дифузного ураження паренхіми печінки за даними УЗД.

Дослідження спектра сироваткового білка методом диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі було проведено в жінок двох дослідних груп. Під час інтерпретації даних, отриманих у 48 жінок з фіброміомою матки групи порівняння, було встановлено, що в них спостерігалися зміни в усіх білкових фракціях. Кількість загального білка під час верифікації діагнозу була дещо зниженою порівняно з контрольною групою і становила (68,60±2,36) г/л проти (79,9±2,2) г/л відповідно ( $p<0,05$ ).

Поряд з цим спостерігалася збільшення вмісту  $\alpha_1$ -ліпопротеїну та  $\alpha_1$ -глікопротеїну, які є білками гострої фази. Так, рівень  $\alpha_1$ -ліпопротеїну становив (1,34±0,18)%, що було достовірно вищим за показники здорових жінок – (2,12±0,16)%; ( $p<0,05$ ). Рівень  $\alpha_1$ -глікопротеїну був достовірно вищим і становив (1,14±0,12)% проти (0,89±0,1)% у здорових людей;  $\alpha_1$ -антитрипсин у цієї категорії жінок взагалі не визначався.

Кількість альбуміну була достовірно зниженою порівняно зі здоровими на 26,5% ( $p<0,05$ ) і становила (39,82±2,16)% проти (54,10±2,12)% у контролі. Зниження вмісту альбумінів пов'язується нами з порушенням білковосинтезувальної функції печінки, очевидно, внаслідок виражених цитолітичних та деструктивних процесів у гепатоцитах. Ці порушення були зворотними, на що вказувала тенденція до нормалізації вмісту цієї фракції.

Особливу увагу слід звернути на вірогідне в 1,5 разу порівняно з показниками контрольної групи збільшення рівня білка у фракції 7-церулоплазміну ( $p<0,05$ ). Таке вагоме підвищення даного показника є свідченням напруженості компенсаторних реакцій організму внаслідок посилення антиоксидантного захисту (АОСЗ) та надмірної активності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Вихідні дані вмісту трансферину були дещо зниженими: (9,80±0,32)% проти (10,82±0,52)% у контролі ( $p<0,05$ ). Під час аналізу кількісних характеристик фібриногену (фракція 21) нами встановлено, що його вміст наближався до показників здорових людей. Це було опосередкованим свідченням того, що в жінок групи порівняння формування фібринових агрегантів у мікроциркуляторному руслі не було різко вираженим або й взагалі – відсутнім.

У 38 жінок основної групи також спостерігалася гіпопротеїнемія, яка становила (65,35±3,22) г/л проти (79,20±2,2) г/л у контрольній групі. Паралельно встановлено різке зростання вмісту  $\alpha_1$ -ліпопротеїну і  $\alpha_1$ -глікопротеїну до (5,32±0,46)% і (1,68±0,12)% проти (3,18±0,28)% та (1,20±0,12)% відповідно в контролі ( $p<0,05$ ). Це є свідченням наявності в кровотоці великої кількості активних ферментів, які регулюють розпад білка. Крім того,  $\alpha_1$ -ліпопротеїн за своєю структурою дещо схожий на ХС-ЛПНЩ; він здатний акумулюватися в стінці артерій, де бере участь у

формуванні атеросклеротичної бляшки. Також під час обстеження жінок цієї групи визначався  $\alpha_1$ -антитрипсин у кількості (0,08±0,02)%, який у здорових осіб не визначається ( $p<0,05$ ).

Фракція 7 (церулоплазмін) була підвищеною – вихідні дані становили (2,98±0,32)%. Кількість трансферину була зниженою (8,68±0,22)%, і залишалася нижчою від показників контролю (10,82±0,52)%. У посттрансфериновій зоні, де локалізуються імуноглобуліни та гаптоглобіни, спостерігалася їх підвищення практично у всіх фракціях білка з відсутністю диференціації окремих фракцій. Фракція 9 у зоні посттрансферинів зникла, достовірно збільшувалася кількість білка у фракціях 10,11,12, де локалізуються гаптоглобіни. Також виявлено достовірне збільшення білка у фракції 14 на 37,8% ( $p<0,05$ ). Рівень фібриногену в жінок основної групи був підвищеним удвічі: (2,46±0,12)% проти нормальних показників (1,22±0,09)% і практично не мав тенденції до зниження впродовж спостереження ( $p<0,05$ ). Рівень природних інгібіторів протеаз перед- $\alpha_2$ -макроглобулінів і  $\alpha_2$ -макроглобулінів був зниженим на 30,4% проти показників контролю ( $p<0,05$ ). Оскільки ця фракція є типовим представником неспецифічного інгібітора протеаз, то, скоріш за все, коливання її рівня є індикатором глибоких мікроциркуляторних порушень з надмірною активациєю протеолітичних ферментів унаслідок порушення динамічної рівноваги між активністю протеїназ та їх інгібіторами.

Рівень  $\beta$ -ліпопротеїдів в основній групі був підвищеним удвічі проти контролю ( $p<0,05$ ) впродовж усього терміну спостереження, що поряд зі змінами кількісного вмісту церулоплазміну та трансферину вказувало на глибокі порушення в системі ПОЛ та АОСЗ.

Найбільш виражені зміни спектра сироваткового білка були виявлені у 18 жінок з нестійкою ремісією захворювань гепатобіліарної сфери. На підставі детального аналізу всіх показників фракцій сироваткового білка встановлено, що загальний білок сироватки крові у цих пацієнток був зниженим і становив (52,86±2,16) г/л. Вихідний рівень  $\alpha_1$ -ліпопротеїну був підвищеним щодо нормальних показників і становив (6,12±0,1)%. У передальбуміновій зоні  $\alpha_1$ -глікопротеїн не визначався, що свідчило про глибокі порушення білковосинтезувальної функції печінки і білкової реакції на запальний процес. Під час вихідного обстеження в сироватці крові визначався  $\alpha_1$ -антитрипсин у кількості (0,18±0,02)%. Такі зміни білків передальбумінової зони, на нашу думку, були пов'язані з розладами згортальної і протизгортальної системи крові в судинному руслі на фоні функціональної недостатності печінки.

Альбуміну в цієї групи жінок були зниженими до (36,40±2,12) % проти (54,0±2,12)% у контролі, що певною мірою пов'язано з вазомоторними проявами, порушенням жирового обміну, різкими відхиленнями індексу маси тіла, перерозподілом жирової та м'язової маси і різким ураженням альбумінсинтезувальної функції печінки внаслідок тривалого гормонального дисметаболізму. Рівень церулоплазміну був підвищений в 1,5 разу, причому в процесі перименопаузи мав неухильну тенденцію до підвищення проти показників контролю ( $p<0,05$ ). Рівень трансферину був на нижній межі нормального показника. Значним змінам піддавалися також фракції швидких і повільних посттрансферинів. У всіх пацієнток не визначалася фракція 9 (посттрансферин-1). Крім того, в зоні швидких посттрансферинів зникали білки фракцій 11 і 13. У зоні повільних посттрансферинів зникали білки фракцій 15, 18, 19, 23, 24 і 26. Збільшення рівня фібриногену до (3,12±0,18)% проти (1,26±0,10)% у контролі ( $p<0,05$ ) пов'язане з гіперкоагуляційними порушеннями у вказаній

категорії жінок. Низький вміст  $\beta$ -ліпопротеїдів порівняно з контролем ( $1,98 \pm 0,24\%$  проти  $2,12 \pm 0,12\%$ ;  $p < 0,05$ ), дозволяє стверджувати, що у вказаній категорії пацієнток різко знижена активність білків крові до утворення сполук з фосфоліпідами та іншими ліпоїдними речовинами. Виходячи з отриманих даних, слід вважати, що наявна диспротеїнемія в цій зоні ДЕФГ в ПААГ має зв'язок з недостатньою функціональною здатністю гепатоцитів, що тісно пов'язано з гормональною дисфункцією та зумовлено напруженням механізмів окисно-прооксидантної рівноваги.

### ВИСНОВКИ

У жінок з фіброміомою матки виникають виражені розлади білкового обміну, які залежать від тяжкості та клінічного перебігу гіперпластичних процесів і проявляються гіпо- і диспротеїнемією, гіпоальбумінемією, відсутністю синтезу окремих білків зони повільних і швидких посттрансферинів, особливо в зоні так званих гострофазних білків, а також фракцій  $\alpha_2$ -макроглобулінів та  $\beta$ -ліпопротеїдів. Очевидно, це свідчить не тільки про порушену білковосинтезувальну функцію печінки, але і про

низку інших патологічних процесів, таких, як порушення метаболізму гормонів, підвищення коагуляційного потенціалу, порушення окисно-прооксидантної рівноваги.

Отримані результати вказують, що глибокі функціональні розлади в гепатоцитах та відхилення вмісту сироваткових протеїнів від нормальних показників у жінок з фіброміомою матки вимагають патогенетичної корекції шляхом включення препаратів з гепатопротекторним, антиоксидантним та ангіопротекторним впливом.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – С. 34.
2. Косей Н.В. Оптимизация органосохраняющего лечения лейомиомы матки с применением левоноргестел-выделяющей системы // Дайджест професійної медичної інформації «Зростаю малюк». – 2010. – № 25. – С. 20–26.
3. Татарчук Т.Ф. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога / Т.Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 250–260.
4. Функция эндотелия у больных с фибромиомой матки / В.А. Питко, И.А. Гузь, А.Д. Демиденко и др. // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 132–134.

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### МАТЕРИНСКИЙ ИНСТИНКТ РАЗГАДАН?

Слова, обозначающие понятия материнская любовь и материнский инстинкт существуют во всех языках. И это не просто слова: такой инстинкт действительно возникает после рождения ребенка, о чем свидетельствуют изменения в структурах головного мозга матерей.

Наглядным примером того, что открыли израильские ученые, является способность самок пингвинов или тюленей безошибочно находить своего детеныша среди десятков тысяч других, которые выглядят совершенно неотличимо.

Ранее считалось, что самки животных находят своего "ребенка", выделяя уникальный и неповторимый тембр его голоса, которым он жалобно зовет мать.

Однако доктор Ади Мизрахи (Adi Mizrahi) и его коллеги из Еврейского университета Израиля в городе Иерусалим (Hebrew

University in Jerusalem) обнаружили, что рождение ребенка приводит к тесному взаимодействию в функционировании тех участков мозга матери, которые отвечают за восприятие не только звуковой, но и обонятельной информации.

Другими словами, мозг матери начинает настолько интенсивно перерабатывать изменения в запахе, исходящего от ее ребенка, и звуки, которые он издает, что это дает полную картину его состояния и его "пожеланий".

Ученые подвергали воздействию запахов исходящих от детенышей мышей взрослых особей: самцов, молодых самок, у которых еще не было помета, и взрослых самок - тех, у кого уже рождались мышата, а также самок, которые находились в периоде лактации, то есть грудного вскармливания.

Авторы, которыми руководил Ади Мизрахи, обнаружили, что самцы и "нерожавшие" самки никак не реагировали на запах детенышей, зато у самок, уже имевших опыт общения с детенышами, их запах приводил к резкой активизации обонятельного центра, как можно было ожидать, а участка мозга, который называется первичная слуховая кора.

Такая интеграция обработки обонятельных и слуховых сигналов позволяла самкам-матерям максимально быстро и адекватно реагировать на сигналы исходящие от их детей, в первую очередь, на сигналы о помощи.

Этот же механизм позволяет самкам пингвинов и тюленей безошибочно находить своих "малышей" на побережьях.

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



# Роль экстренной контрацепции в сохранении репродуктивного здоровья подростков и молодых женщин

М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковлева, Н.Г. Филипова

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Обеспечение и сохранение здоровья подростков, несомненно, самый важный и перспективный вклад в репродуктивный, интеллектуальный, экономический, политический и нравственный резерв общества [1, 7–10].

Численность подростков в Украине постоянно снижается. К примеру, за последние 5 лет количество девочек-подростков в Донецкой области сократилось на треть. Именно возрастной группе 15–17-летних детские гинекологи уделяют особое внимание, потому что ее можно рассматривать как ближайший резерв восстановления народонаселения.

Вместе с тем вызывает тревогу ухудшение показателей соматического и репродуктивного здоровья современных девушек, на которые негативное влияние оказывают раннее начало половой жизни, низкая грамотность в вопросах контрацепции, высокий уровень аборт.

Средний возраст начала половой жизни в США – 17,4 года, в Нидерландах – 17,7 года, во Франции – 18 лет (Amanda Gardner, Health Day Reporter, 2007). По данным российских исследователей, этот показатель составляет  $16,08 \pm 0,04$  года (Х.М. Хамошина, 2006).

В подростковом возрасте первая беременность наступает у 24% девушек, живущих половой жизнью, только в 18,4% случаев она заканчивается рождением детей, а в 81,45% производится аборт (М.Б. Хамошина, 2009).

В 2010 г. в Украине было выполнено 83 аборта и произошло 107 родов у девочек до 14 лет, 2249 абортов и 7760 родов – у 15–17-летних (Т.Ф. Татарчук, 2011).

В течение двух лет нами было проведено анкетирование 150 девочек и молодых женщин до 24 лет, обратившихся с целью прерывания беременности. Часть вопросов касалась выяснения причин наступления нежелательной беременности с целью профилактики повторения ситуации, гормонального криза в постабортный период, подбора оптимального способа контрацепции в дальнейшем.

Во время лекций и бесед большинство подростков и молодых людей демонстрируют достаточную осведомленность

о современных средствах контрацепции, называя основным презерватив, далее со значительным отставанием следуют гормональные таблетки и спермициды. На практике же существуют значительные «ножницы» между теоретическими знаниями и реальным использованием способов контрацепции. Наш опыт и данные анкетирования показывают, что основными средствами предохранения от нежелательной беременности в молодежной среде являются смешанный метод (презерватив и прерванный половой акт), подобие календарного метода (незащищенный секс во время и накануне менструации) или варианты «ничем», «я доверяю своему партнеру», под которыми подразумевается прерванный половой акт (таблица). Большинство молодых людей считают подобные способы достаточно эффективными и даже после консультаций не всегда перестают их использовать, надеясь на «авось».

Если частоту использования гормональных контрацептивов ограничивают прочно живущие в сознании народа мифы относительно их ненатуральности, неестественности и большом количестве побочных эффектов, то низкая частота применения спермицидов, вероятно, обусловлена низким уровнем информированности как консультантов, так и потребителей.

Практически никогда во время лекций и бесед мы не останавливаемся на календарном методе или подсчете «безопасных» дней. По нашему мнению, они более подходят в случаях стабильных отношений между партнерами при планировании беременности или в ситуации, когда при ее неожиданном наступлении вопрос о сохранении будет решен положительно. Жизнь современных молодых людей часто противоречит всем суточным и сезонным биоритмам (бессонные ночи в период сессии, на дискотеках, дополнительной работе и т. д.), поэтому нельзя быть уверенным в дне овуляции даже при стабильном менструальном цикле, подтверждением чему являются беременности, наступившие во время или непосредственно накануне менструации. По мне-

Методы контрацепции, используемые пациентками до наступления беременности

Способ контрацепции	Кол-во	%	Примечания
Презерватив (всегда)	11	7,3	Не проверялась целостность презерватива после коитуса, половой акт (особенно повторный) начинался без презерватива
Смешанный (презерватив или прерванный половой акт)	54	36,0	
Традиционный (прерванный половой акт)	48	32,0	
Спермициды	9	6,0	Не соблюдались правила использования
КОК	1	0,7	Нарушение режима приема таблеток
Спринцевание после коитуса	12	8,0	Были абсолютно уверены в эффективности метода
Вариант календарного метода	5	3,3	
Не предохранялись	10	6,7	Планировали выйти замуж, были уверены, что беременность невозможна по состоянию здоровья

нию Kirsten I. Black, несмотря на то что некоторые периоды менструального цикла могут в меньшей степени способствовать возникновению беременности, по-видимому, нет таких периодов, когда не существует никакого риска, поэтому экстренная контрацепция (ЭК) должна быть предложена всегда после незащищенного полового акта [11].

Консультируя подростков по вопросам репродуктивного здоровья, очень важно осторожно относиться к своим заключениям и выяснять, насколько правильно вас поняли пациенты. Приведем недавний случай: врач ультразвуковой диагностики выявил у девочки 17 лет гипоплазию матки и сказал, что она не сможет забеременеть, если не будет лечиться. Пациентка лечиться не стала, но сделала вывод, что контрацепция ей не нужна. Через 6 мес она обратилась с просьбой сделать аборт.

Таким образом, результаты анкетирования показывают, что 86% опрошенных имели риск наступления нежелательной беременности из-за использования неэффективного метода контрацепции. На вопрос: «знали ли Вы, что используемый способ ненадежен?» были получены следующие ответы. В каждом третьем случае девушка была уверена в надежности метода, все остальные «слышали о возможных неудачах, но раньше все было хорошо; использовали несколько лет, и никаких проколов не было». Большинство опрошенных (92,7%) слышали об ЭК, в каждом четвертом случае респондентки считали, что это «очень опасный метод, который сильно вредит здоровью».

Подводя итог, нужно сказать, что достоверная и доступная информация о методах «молодежной» контрацепции является реальным способом снижения частоты аборт в этой возрастной группе. Мы отстаиваем ту позицию, что во время лекций и бесед с подростками необходимо делать акцент на том, что для молодых нерожавших женщин существуют 4 способа контрацепции, которые отвечают современным требованиям, т.е. являются эффективными, доступными, удобными в использовании и обратимыми. Это презерватив, современные спермициды (фарматекс), гормональная контрацепция и «двойной» метод. Следует подчеркнуть, что наиболее приемлемыми для подростков являются первые два способа, которые не требуют врачебного контроля и предохраняют от заболеваний, передающихся половым путем. Последнее является крайне важным, поскольку, по данным Т.Ф. Татарчук, 79,1% 15–19-летних имеет более 2 половых партнеров, 69,5% – рискованное половое поведение. Недостатком является большая разница между теоретической и практической эффективностью указанных способов. Так, процентное соотношение женщин с нежелательной беременностью, наступившей в течение первого года типичного и правильного использования презерватива, составляет 15 и 2%, спермицидных средств – 29 и 18% соответственно [1].

Методом повышения эффективности барьерных способов предохранения от нежелательной беременности может быть ЭК (соскочил, порвался презерватив, нарушены правила использования спермицидов).

Гормональная контрацепция является самым надежным способом из перечисленных выше. Однако ее использование ограничивают особенности полового поведения подростков (непостоянство связей, промискуитет), высокий риск ЗППП, возможная незрелость гипоталамических структур (нарушение менструальной функции на фоне недостаточной секреции ЛГ, коэффициенте ЛГ/ФСГ < 1,0). Поэтому самым эффективным следует признать двойной метод: одновременное использование КОК и презерватива, презерватива и спермицида, КОК и спермицида.

Практически всегда межменструальные кровянистые выделения на фоне приема КОК вызывают беспокойство у пациенток, особенно если прошел период адаптации. Достоточно

но редко эти жалобы связывают с нарушением приема и пропуском таблеток, крайне редко молодые женщины помнят о том, что в этой ситуации снижается эффективность метода и необходимо использовать дополнительные «страховочные» средства: воздержание, барьерные методы или ЭК.

Таким образом, выводом из наших бесед с подростками, начинающими половую жизнь, является соблюдение единственного принципа: «ВСЕГДА» – всегда использовать эффективный способ контрацепции. В случае хотя бы однократного отступления от него или неуверенности в том, что метод был использован (не помню, не знаю), необходимо использовать ЭК, которая создана для предупреждения нежелательной беременности после незащищенного или неадекватно защищенного полового акта или несостоятельности использованной контрацепции.

К ЭК относят все методы, которые оказывают действие после полового акта, но перед имплантацией и предназначены в качестве резервного средства для эпизодического использования, но не как основной метод контрацепции. Существует несколько вариантов ЭК: введение ВМС, использование таблетированных препаратов, содержащих эстрогены и прогестагеновый компонент – КОК (метод Юзпе), только прогестагеновый компонент – левоноргестрел (ЛНГ) и антипрогестагеновый препарат мифепристон. Введение ВМС не практикуется у нерожавших женщин и требует визита к врачу, метод Юзпе предполагает консультацию врача и имеет ряд побочных эффектов: тошнота наблюдается в 64%, рвота – в 16% , частота неудач колеблется в пределах 0,2 – 7,4% случаев [6].

Значительным шагом вперед в области ЭК стало ее дерегулирование с использованием препаратов ЛНГ, которые в настоящее время доступны для приобретения в аптеках более чем 140 стран. Это изменение привело к задокументированному увеличению использования ЛНГ в одних странах, а также переходу от клинического обслуживания к фармацевтическому – в других.

Данные изменения стали возможными благодаря тому, что ЭК с использованием ЛНГ высоко безопасна, отсутствует привыкание и нет побочных эффектов в отношении плода в случае несостоятельности контрацепции [4–6]. Распространение препаратов через аптеки было положительно воспринято пациентками и медицинскими работниками, поскольку отсутствие необходимости врачебного назначения сократило время от «события» до обращения в аптеку, что повысило эффективность метода. Недавние исследования показали, что доступность ЛНГ для ЭК не привела к снижению комплаентности при использовании стандартных контрацептивов, повышению показателя частоты незащищенных половых актов и ЗППП [11].

ЛНГ-содержащие препараты являются наиболее рекомендованным методом пероральной контрацепции, внесены в последнее издание Медицинских критериев допустимости применения средств контрацепции ВОЗ. Мифепристон рекомендован как средство ЭК в некоторых странах, но во многих регионах его доступность ограничена в связи с использованием при прерывании беременности по медицинским показаниям [11].

Несмотря на изложенное, представляется важным сделать акцент на том, что эффективность, характер и частота основных побочных эффектов препаратов ЛНГ и мифепристона одинакова. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 4071 женщины одна доза ЛНГ (1,5 мг) была признана столь же эффективной, как и две дозы по 0,75 мг, принятые в течение 12 ч или одна доза мифепристона (10 мг) [11]. По результатам Международного рандомизированного клинического исследования ВОЗ «Низкая доза мифепристона и два режима левоноргестрела для ЭК»,

# ГИНЕПРИСТОН®

мифепристон 10мг

Гинепристон - низкодозированный антипрогестин для экстренной контрацепции с доказанной эффективностью и безопасностью.

- **эффективность**
- **экстренность**
- **безопасность**



**Производитель:**

ООО «Мир-Фарм», Россия, 249030, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4, тел./факс: (48439) 6-47-41

**Представительство в Украине:**

ООО «Мир-фарм»,  
01004, г. Киев, ул. Басейная, 21-А, офис № 4,  
тел. 287-70-21, 287-70-29



которое было проведено в 15 клиниках планирования семьи: Китае, Финляндии, Грузии, Венгрии, Индии, Монголии, Словении, Швеции, Швейцарии и Великобритании – с участием 4136 женщин, эффективность препаратов была сопоставима. На фоне мифепристона беременность наступала у 1,5%, на фоне ЛНГв дозе 1,5 мг – у 1,55%, ЛНГ в дозе 0,75 мг в двукратном режиме с интервалом в 12 ч – у 1,8% участниц. Частота развития побочных эффектов была одинакова [6].

Это принципиально важно для потребителя, поскольку известно, что вероятность использования метода контрацепции напрямую зависит от возможности его приобретения при первом же обращении в аптеку.

Представляется, что отличия в сроках наступления менструации более важны для специалистов, консультирующих пациенток уже после применения того или иного метода ЭК: более частые задержки менструации отмечаются на фоне мифепристона, ранние (до 7 дней) менструальные выделения – на фоне ЛНГ.

Мы уже говорили о том, что препараты ЛНГ являются самыми исследованными средствами ЭК. Имея минимальный спектр противопоказаний, они не оказывают тератогенного действия и их можно применять в период кормления грудью. Мифепристон имеет более широкий спектр противопоказаний, что не столь важно при его использовании большинством подростков, однако требует дополнительной врачебной консультации пациенток с тяжелой экстрагенитальной патологией, острой и хронической почечной недостаточностью, надпочечниковой недостаточностью, при длительном приеме кортикостероидов. Очевидно, мифепристон не будет препаратом первой линии у кормящих грудью женщин, поскольку его прием требует прекращения кормления ребенка грудным молоком на 14 дней. Тем не менее, перспективы развития ЭК многие исследователи связывают с расширением доступа к мифепристону [11].

На XIII съезде акушеров-гинекологов Украины были определены основные направления по сохранению здоровья девочек-подростков и молодежи (Т.Ф. Татарчук, 2011).

- Формирование здорового образа жизни у подростков как способ сохранения репродуктивного здоровья.
- Предупреждение подростковой беременности.
- Рациональное сексуальное поведение и профилактика заболеваний, передающихся половым путем.
- Профилактика патологии шейки матки.

Повышение информированности подростков и молодых людей об эффективности различных способов контрацепции, экстренной контрацепции как способа «поправить» допущенные ошибки является эффективным средством предупреждения подростковой беременности и сохранения репродуктивного здоровья будущих матерей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: МИА, 2000. – 332 с.
2. Вовк І.Б. Сексуальна просвіта підлітків: крок до збереження репродуктивного здоров'я / І.Б. Вовк, Л.М. Новік, М.М. Дідик // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 2. – С. 9–12.
3. Медицинские критерии приемлемости использования гормональных контрацептивов // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 3/1. – С. 5–23.
4. Мельник Ю.Н. Экстренная контрацепция: вопросы и ответы // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 1. – С. 61–63.
5. Моисеева-Постоловская Т. Д. Экстренная контрацепция. Больше времени для принятия правильного решения / Т.Д. Моисеева-Постоловская, И.Н. Атаманчук // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3. – С. 46–49.
6. Осташко В.Ф. Экстренная контрацепция: есть ли альтернатива препаратам левоноргестрела? / В.Ф. Осташко, С.Ю. Штрыголь, А.В. Полторацк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 3. – С. 33–37.
7. Репродуктивное здоровье детей и подростков: проблемы и пути решения / Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство // Под ред. Проф. В.К. Чайки – Донецк:ООО «Альматео», 2001. – С. 457–540.
8. Руководство по гинекологии детей и подростков / Под ред. В.И. Кулакова, Е.А. Богдановой. – М.: Триада-Х, 2005. – 336 с.
9. Сергиенко М.Ю. Репродуктивное здоровье девочек Донецкой области / М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковлева, Н.И. Шпатусько, И.А. Кузнецова // Здоровье женщины. – 2009. – № 4. – С. 181–182.
10. Яковлева Э.Б. Акушерство и гинекология подросткового возраста. – Донецк: Семья и здоровье, 1997. – 381 с.
11. Kirsten I. Black Экстренная контрацепция: достижения и проблемы // Therapia. – 2009. – № 9. – С. 22–29.
12. Smith K. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. / Gold M., Wolford J., Smith K. et al. // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2004. – V. 17. – P. 87–96.
13. Weaver M. Impact of increased access to emergency contraceptive pills : a randomized controlled trial. / Raymond E., Stewart F., Weaver M et al. // Obstet Gynecol. – 2006. – V. 108. – P. 1098–1106.



# Стан здоров'я підлітків із функціональними розладами системи травлення, які палять

Г.П. Мосієнко

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

Автором вивчено дію паління у 52 підлітків із функціональними розладами травного тракту. У статті наводяться особливості змін з боку вегетативної нервової системи, аналіз вегетативного гомеостазу в підлітків, які палять, що може мати значення для лікування функціональних розладів травної системи.

**Ключові слова:** функціональні розлади системи травлення, вегетативна нервова система, варіабельність ритму серця, підлітки, паління.

У структурі захворюваності дітей та підлітків найбільш поширеними є хвороби органів травної системи, яка за останні роки зросла з 80 до 140%. Відомо, що функціональні захворювання органів і систем, у тому числі травної системи, притаманні в першу чергу підлітковому віку [3, 5]. Віку, коли формуються психохарактерологічні особливості, стереотипи поведінки та харчування, шкідливі звички, що впливають на здоров'я не лише підлітка, а й дорослої людини.

Значний вплив на організацію діяльності мозку і вегетативної нервової системи (ВНС) справляють ендокринні зміни, які пов'язані зі статевим дозріванням [1]. На II–III етапах статевого дозрівання за деякими нейрофізіологічними показниками виявляються негативні зрушення у функціональній організації мозку. Зниження частоти альфаритму, його гіперсинхронія, збільшення наявності хвиль, що мають повільну хвилю, свідчать про підвищення активності діенцефальних структур [1, 5].

Наявність негативних зрушень у функціонуванні вищих відділів ЦНС на початкових етапах статевого дозрівання на поведінковому рівні проявляється емоційною лабільністю, неврвноваженістю, зниженням працездатності, схильністю до девіантних форм поведінки [2, 3].

В останні роки доведено, що психічні фактори, вегетативна дисфункція відіграють досить важливу роль у патогенезі неорганічних (функціональних) захворювань травного тракту.

Під час оцінки функціонального стану ВНС важливо враховувати фактори, які провокують і погіршують перебіг хвороби. 70,3% хворих палили, що суттєво впливало на функціональний стан ВНС.

**Метою дослідження** було визначити вплив стимуляторів Н-холінорецепторів вегетативних гангліїв симпатичної нервової системи на перебіг функціональних розладів системи травлення у підлітків.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами вивчена дія паління у 52 підлітків з функціональними розладами травного тракту, що перебували в місцях позбавлення волі.

Нікотин, який надходить в організм під час паління, стимулює Н-холінорецептори і посилює симпатoadреналову активність. Внаслідок цього виникає прискорення ритму серця, звуження периферійних судин і підвищення артеріального тиску. Така зміна гемодинаміки під впливом нікотину нагадує стресову реакцію. При цьому серце функціонує в підвищеному режимі. Природно, що цей процес відбувався на функціональному стані травного тракту.

Дія нікотину на ВНС вивчалась переважно в експерименті з використанням інвазивних методик реєстрації активності вегетативних нервів. Кількісну оцінку стану ВНС вивчали за допомогою аналізу варіабельності ритму серця (ВРС). Доведена його висока інформативність за різних фізіологічних і патологічних станів.

Наші дослідження виконані в юнаків, які палять з 15 років. Вони виходять 5–10 цигарок на день. За 3–4 год до обстеження пацієнти не палили, не вживали кави.

Дослідження ВРС проводилось у спокійному стані, в сидячому положенні до паління та через 15–20 хв після виходу цигарки. Кардіоінтервали реєстрували протягом 5 хв. Аналіз ВРС виконаний відповідно до міжнародних стандартів, які прийняті експертами Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції і екстрафізіології (1996).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження свідчать, що виходу цигарки призводить до різноспрямованих змін показників ВРС у різних юнаків. Середні значення ВРС в обстежених юнаків до паління і після подані в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, вірогідних відмінностей між показниками ВРС у юнаків до і після паління не виявлено. Однак є чітка тенденція до зниження високочастотних коливань ритму серця (HF). Паління призводить до зниження цього показника в середньому на 19%. Відомо, що потужність HF-коливань ритму серця тим вища, чим вища парасимпатична активність. Тому тенденція до зниження потужності HF-коливань після виходу цигарки, яку ми виявили, дозволяє припустити, що паління знижує парасимпатичну активність.

Велике коливання величини і спрямованості зміщень показників ВРС після виходу цигарки дозволяє припустити, що реакція ритму серця на паління, можли-

Таблиця 1

**Вплив паління на показники варіабельності ритму серця в юнаків, які мають функціональні розлади травного каналу**

Показники варіабельності ритму серця	До паління	Після паління
	M±m	M±m
NN (мс)	652±21	-22,3±17,5
SDNN (мс)	36,7±2,8	-4,09±2,91
RMSSD (мс)	47,7±3,8	-6,62±3,88
PNN50 (%)	24,3±2,8	-5,82±3,22
Спектральні показники		
LF (мс <sup>2</sup> )	377±53	-50,3±34,4
LFn (%)	35,8±1,6	1,94±1,19
HF (мс <sup>2</sup> )	685±96	-132,5±82,1
HFn (%)	64,2±1,6	-1,97±1,18
LF/hf	0,6±0,04	0,072±0,056

Таблиця 2

Залежність показників варіабельності ритму серця від дії нікотину в осіб з нормальним рівнем парасимпатичного тонусу

Показники варіабельності ритму серця	До паління	Після паління
	M±m	M±m
NN (мс)	672±27	-86,6±27,9*
SDNN (мс)	43,3±3,1	-8,1±3,48*
RMSSD (мс)	56,2±4,5	-12,5±4,7*
PNN50 (%)	31,5±2,7	-10,0±3,98*
Спектральні показники		
LF (мс <sup>2</sup> )	491±61	-142,4±84,9
LFn (%)	33,9±2,3	1,15±2,78
HF (мс <sup>2</sup> )	885±110	-267±120*
HFn (%)	62,3±3,4	-1,15±2,78
LF/hf	0,56±0,05	0,06±0,06

Примітка: \* – різниця показників з такими групи порівняння вірогідна (p<0,05).

во, залежить від вихідного стану вегетативного тонусу. Таке припущення витікає із загального положення про залежність реакції системи від її стану. На підставі цього обстежених було розподілено на 2 групи: з нормальною і зниженою парасимпатичною активністю (за показниками потужності HF-коливань) і окремо в кожній групі визначили середні показники ВРС та їх зміни при палінні (табл. 2, 3).

Як свідчать дані табл. 3, в юнаків з низьким рівнем парасимпатичного тонусу показники ВРС мали більш низькі значення, порівняно з юнаками з нормальним рівнем парасимпатичного тонусу (табл. 2). Зміни показників ВРС у цій групі після паління не вірогідні.

Відомо, що низька ВРС виявлялась, як правило, в осіб з високою симпатoadреналовою активністю. Тому на тлі високої симпатoadреналової активності дія нікотину незначна.

Інша реакція спостерігалась в осіб з нормальною парасимпатичною активністю. У них суттєво вища початкова ВРС і вірогідне зниження середнього значення подовженості кардіоінтервалів, а також показників, які характеризують парасимпатичну активність після виходу з куріння.

Отже, наведені дані дають можливість стверджувати, що паління знижує ВРС за рахунок зменшення парасимпатичних впливів, що є небажаним у вегетативному гомеостазі. Про подібний характер змін у вегетативному гомеостазі хворих із функціональними захворюваннями травної системи при палінні слід пам'ятати під час призначення диференційованих схем лікування цих розладів.

Негативний вплив нікотину на вегетативний гомеостаз осіб із функціональними розладами травної системи, який призводить до зміни співвідношення парасимпатичної та симпатичної активності і, як наслідок, до посилення клінічних проявів функціональних захворювань травного тракту, необхідно, за можливості, виключити або врахувати під час призначення патогенетичної терапії.

Таблиця 3

Залежність показників варіабельності ритму серця від дії нікотину в осіб з низьким рівнем парасимпатичного тонусу

Показники варіабельності ритму серця	До паління	Після паління
	M±m	M±m
NN (мс)	519±17	6,14±9,8
SDNN (мс)	21,4±2,1	1,64±5,06
RMSSD (мс)	28,1±2,8	1,79±6,11
PNN50 (%)	10±2,7	0,14±5,13
Спектральні показники		
LF (мс <sup>2</sup> )	127±28	31±35
LFn (%)	37,3±2,6	3,07±3,65
HF (мс <sup>2</sup> )	215±37	25±24
HFn (%)	62,8±2,6	-3,14±3,65
LF/HF	0,63±0,07	0,09±0,11

**Состояние здоровья подростков с функциональными расстройствами системы пищеварения, которые курят**  
**А.П. Мосиенко**

Автором изучено действие курения у 52 подростков с функциональными расстройствами пищеварительного тракта. В статье приводятся особенности изменений со стороны вегетативной нервной системы, анализ вегетативного гомеостаза у подростков, которые курят, что может иметь значение для лечения функциональных расстройств пищеварительной системы.

**Ключевые слова:** функциональные расстройства пищеварительной системы, вегетативная нервная система, вариабельность ритма сердца, подростки, курение.

**State of health in adolescents with functional disorders of the digestive system who are smoking**  
**G.P. Mosyenko**

The author has examined the effect of smoking in 52 adolescents with functional disorders of the digestive system. The article represents peculiarities of changes of vegetative nervous system, analysis of vegetative homeostasis in adolescents who are smoking what should be important for treatment functional disorders of the digestive system.

**Key words:** functional disorders of the digestive system, vegetative nervous system, heart rate variability, adolescents, smoking.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Вейн А.М. (ред.). Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 752 с.
2. Медведовська Н.В. Стан здоров'я підлітків та особливості їхнього способу життя /Н.В. Медведовська, С.Д. Пономаренко// Україна. Здоров'я нації. – 2007. – № 3–4. – С. 27–31.
3. Медико-соціальні аспекти здоров'я підлітків в Україні /О.М. Лук'янова, Ю.Г. Антипкін, Л.І. Омельченко// Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 5 (додаток). – С. 50–51.
4. Пархоменко Л.К. 13 Европейская конференция международной ассоциации здоровья подростков /Л.К. Пархоменко, Л.В. Романенко// Современная педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 21–23.
5. Яковлева Э.Б. Пубертатный период – современные взгляды на проблему // Украинський медичний альманах. – 2006. – № 6. – С. 163–165.

# Допплерометрична оцінка первинного порушення преплацентарного кровотоку

І.Б. Вовк<sup>1</sup>, О.В. Трохимович<sup>1</sup>, І.М. Дикан<sup>2</sup>, Н.К. Волик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМНУ», м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Центр променевої діагностики НАМНУ, м. Київ

**Вивчені особливості преплацентарного кровотоку у 35 пацієнток з загрозою переривання вагітності в термінах 6–11 тиж.**

**Отримані результати досліджень маткової гемодинаміки в жінок із загрозою переривання вагітності свідчили про наявність порушення маткової перфузії, що проявлялося зниженням інтенсивності маткового кровотоку та, відповідно, достовірним підвищенням індексів судинного опору в субдомінантній матковій артерії.**

**Вищезазначені зміни маткової гемодинаміки є незалежною ознакою загрози переривання вагітності, що може бути використано для прогнозування імовірності репродуктивних втрат.**

**Ключові слова:** преплацентарний кровотік, доплерометрія, ранні втрати вагітності.

Проблема ранніх репродуктивних втрат залишається поднією із найбільш актуальних для акушерів-гінекологів, що зумовлено високою частотою даної патології, а також негативними наслідками для репродуктивної функції жінок. Сумарна частота всіх форм ранніх втрат вагітності становить близько 10–15% усіх вагітностей. Домінуюче місце серед ранніх репродуктивних втрат посідають спонтанні аборти, які становлять 80–90% переривань вагітності в I триместрі. До основних причин ранніх втрат вагітності належать генетичні, ендокринні порушення, інфекційно-запальні захворювання, імунологічні механізми та тромбофілії. Проте у 20–40% випадків етіологія ранніх втрат вагітності залишається нез'ясованою [1–4].

Як відомо, розвиток ембріона значною мірою залежить від успішного завершення процесу імплантації та встановлення матково-плацентарної гемодинаміки. Порушення в період імплантації, раннього ембріогенезу та плацентарної призводять до первинної плацентарної недостатності, що клінічно проявляється картиною загрози переривання вагітності з ранніх термінів, високою частотою кров'янистих виділень зі статевих шляхів, ранніх гестозів або самовільних викидней в ранніх термінах [5, 6].

Згідно з даними літератури, плацентарна недостатність розвивається у кожній другій жінки з явищами загрози переривання вагітності. У той же час загроза переривання вагітності в I триместрі з наявністю часткового відшарування плодового яйця та утворення ретрохоріальної гематоми є не фактором ризику розвитку первинної плацентарної недостатності, а її проявом, що поглиблює порушення гемодинаміки в системі мати-хоріон-ембріон [7–9].

Морфологічною основою розвитку плацентарної недостатності у жінок із загрозою переривання вагітності та викиднем, що розпочався в ранні терміни, є зміни мікроциркуляції в спіральних артеріях внаслідок первинного порушення анатомічної структури преплацентарного ложа матки [10–12].

Отже, становлення адекватного матково-плацентарного кровотоку має принципове значення для розвитку вагітності.

Своєчасне виявлення порушень маткової гемодинаміки на ранніх етапах вагітності та проведення превентивної терапії до початку клінічної маніфестації має надзвичайно важливе значення для вирішення сучасної акушерської проблеми – зниження репродуктивних втрат.

**Мета дослідження** – вивчити особливості гестаційної перебудови маткової гемодинаміки в жінок із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на основі проведення доплерометрії з урахуванням принципу домінантної побудови функціональних систем.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 50 жінок у термінах 6–11 тиж гестації віком 21–35 років, з них сформовано основну групу – 35 жінок із загрозою переривання вагітності та контрольну групу – 15 жінок з одноплідною вагітністю, що нормально розвивалася.

Ультразвукове та доплерометричне дослідження гемодинаміки матки для виявлення ранніх реологічних ускладнень вагітності проводили на апараті VOLUSON 730 EXPERT (GE) трансвагінальним доступом з використанням датчика 8 МГц.

Візуалізація маткових артерій здійснювалась у режимах кольорового доплерівського картування з наступною реєстрацією кривих швидкостей кровотоку в режимі спектральної доплерографії при поперечному скануванні в проекції шийково-перешийкового відділу латеральніше матково-півхвового сплетення. Об'єм, що визначався, відповідав діаметру судини і становив 2–3 мм, вугол між доплерівським променем та віссю судини не перевищував 20°, фільтр встановлювався на мінімальне значення. Маткову артерію, яка відповідала боку локалізації жовтого тіла в яєчнику, вважали за домінантну. Для аналізу обирали не менше трьох якісних кривих швидкостей кровотоку для кожної маткової артерії.

Допплерометричну оцінку кровотоку в спіральних артеріях здійснювали шляхом реєстрації стійких кривих швидкостей кровотоку протягом 3–5 серцевих циклів з кольорокодуємою ділянкою вдовж базальної пластинки безпосередньо під ворсинчастим хоріоном у 4–5 точках з наступним вирахуванням середніх значень індексів судинного опору. Величина об'єму, що визначався, не перевищувала 1,5 мм, корекція доплерівського вугла не проводилася внаслідок неможливості коректного визначення напрямку кровотоку в мілких звивистих судинах. Фільтр встановлювався на мінімальне значення для реєстрації низькошвидкісних потоків крові. Враховуючи той факт, що трофобластична інвазія в спіральні артеріоли поширюється від центральних відділів майбутньої плаценти до периферійних, криві швидкостей кровотоку реєстрували в центральній та парацентральних зонах хоріона.

Якісний аналіз кривих швидкостей кровотоку в маткових та спіральних артеріях полягав у розрахунку вугло-незалежних індексів: систоло-діастолічного відношення (С/Д), пульсового індексу (PI) та індексу резистентності (IR).

Статистична обробка отриманих результатів виконувалась варіаційно-статистичним методом із використанням кореляційного аналізу та t-критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок основної групи становив 24,9±2,7 року, у контрольній групі – 24,2±2,6 року. У контрольній групі

Допплерометричні показники преплацентарного кровотоку в жінок у ранні терміни вагітності

Місце визначення	Основна група			Контрольна група		
	ПІ	ІР	С/Д	ПІ	ІР	С/Д
Домінантна МА	2,06±0,12	0,82±0,01	5,22±0,29	1,91±0,15	0,79±0,02	4,80±0,43
Субдомінантна МА	2,87±0,11*	0,89±0,02	8,43±0,31*	2,30±0,09	0,85±0,01	6,64±0,31
Спіральні артерії	0,74± 0,07	0,48±0,02	1,95±0,14	0,70±0,08	0,46±0,01	1,90±0,13

Примітка: \* – різниця достовірна щодо показника контрольної групи.



Мал. 1. Гіпертонус міометрія – «скудне» кольорокартування стінки матки

10 (66,7%) жінок були першовагітними, а решта мала в анамнезі фізіологічні термінові пологи.

В основній групі 6 (17,1%) пацієнок були першовагітними, а у 29 (82,9%) перебіг попередньої вагітності був обтяжений. При цьому в акушерському анамнезі відзначались: наявність медичних абортів – у 7 (20%) пацієнок, загроза переривання вагітності в ранніх термінах – у 27 (77,1%), самовільні викидні – у 17 (48,6%), плацентарна недостатність – у 9 (25,7%) жінок.

Основними скаргами пацієнок із загрозою переривання вагітності були відчуття «тяжкості» або біль у нижніх відділах живота та поперековій ділянці, на які вказували 8 (22,9%) та 27 (77,1%) пацієнок відповідно; наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів констатовано у 9 (25,7%) жінок. Симптоми раннього гестозу спостерігались у 6 (17,4%) жінок основної групи та у 2 (13,3%) – контрольної групи.

Із ехографічних особливостей ембріона та екстра-ембріональних структур у жінок основної групи найбільш часто спостерігались: гіпертонус міометрія – у 16 (45,7%),

відшарування хоріальної тканини – у 9 (25,7%), низька локалізація хоріона – у 7 (20%) та зміни структури хоріона – у 5 (14,3%) – мал. 1. У 3 (8,6%) жінок основної групи відзначалися зміни ехоструктури жовточного мішка, брадикардія ембріона констатована у 1 (2,9%) пацієнтки.

Отже, як показали наші дослідження, ознаки загрози переривання вагітності за даними ехографії діагностувались лише в половині пацієнок основної групи.

Проведення доплерометричного дослідження в жінок з клінічними ознаками загрози переривання вагітності в ранні терміни виявило певні особливості маткового кровотоку порівняно з контрольною групою.

Так, у жінок основної групи було виявлено підвищення індексів опору в маткових судинах (таблиця). При цьому відзначалося достовірне зростання ПІ та С/Д у субдомінантній матковій артерії порівняно з контролем, що, відповідно, становило (2,87±0,11) і (8,43±0,31) проти (2,3±0,09) і (6,64±0,31).

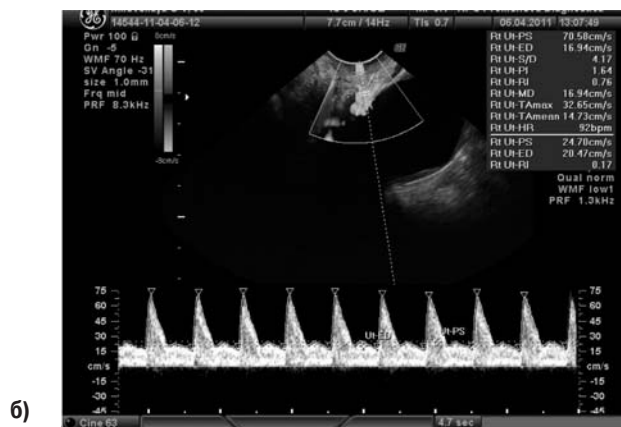
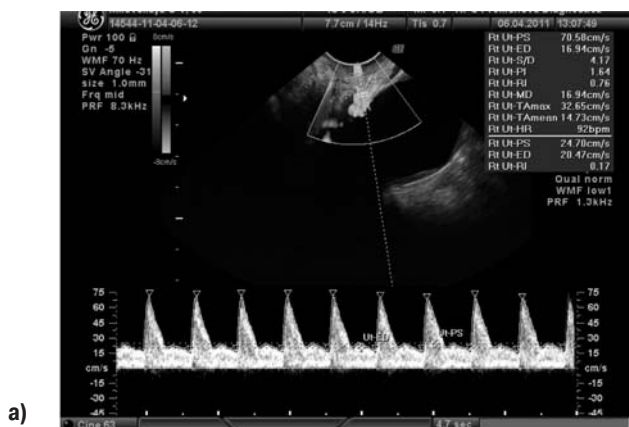
У жінок із загрозою переривання вагітності ІР у доміантній та субдомінантній матковій артерії відповідав контролю та становив (0,82±0,01) і (0,89±0,02) проти (0,79±0,02) і (0,85±0,01) відповідно.

Отже, за умов загрози переривання вагітності визначались порушення маткового кровотоку, що проявлялись зростанням судинного опору та відповідним зменшенням інтенсивності кровотоку, проте більш виражені зміни спостерігались з боку субдомінантної маткової артерії.

Як відображено на доплерограмах (мал. 2), у разі ускладненого перебігу вагітності в субдомінантній матковій артерії відзначається підвищення судинного опору, кровотік у ранню діастолу наближається до нуля.

Вивчення кровотоку в спіральних артеріях було досить важливим у науковому плані для вирішення питання про подальше формування матково-плацентарного кровотоку та визначення ролі його змін у діагностиці і прогнозуванні порушень маткового кровотоку (мал. 3).

Як відображено в таблиці, у жінок із загрозою переривання вагітності не відзначалося суттєвих змін гемодинаміки



Мал. 2. Криві швидкостей кровотоку в маткових артеріях за умов загрози переривання вагітності





Мал. 3. Спіральні артеріоли в режимах КДК у ранні терміни вагітності

в спіральних артеріях порівняно з нормою. Динаміка змін індексів опору з боку спіральних артерій у жінок із загрозою переривання вагітності виявилась малопоказовою. На нашу думку, відсутність достовірних змін кровотоку з боку спіральних артерій в основній групі можна пояснити виконанням доплерометричних досліджень в окремих спіральних артеріях, переважно центральних відділах хоріона, де спостерігається максимальна інвазуюча активність трофобласта. Збільшення кількості доплерометричних вимірів кровотоку в спіральних артеріях може певною мірою підвищити точність дослідження, а тому потребує подальшого поглибленого вивчення.

### ВИСНОВКИ

У жінок із загрозою переривання вагітності та аборт, що розпочався в ранніх термінах гестації, відзначаються порушення маткової перфузії, що проявляється підвищенням індексів судинного опору в субдомінантній МА та є незалежною ознакою загрози переривання вагітності.

Кольорова доплерометрія є одним із візуалізуючих методів дослідження, який дозволяє оцінити функціональні зміни преплацентарного кровотоку при вагітності та прогнозувати ймовірність її ускладнень.

Зміни III маткових та спіральних артерій в I триместрі вагітності є предиктором наступних втрат вагітності.

Зміни показників маткового кровотоку, що визначаються за допомогою кольорової доплерометрії, є маркерами ускладненого перебігу вагітності та потребують своєчасного диференційованого лікування і динамічного спостереження.

### Допплерометрическая оценка первичного нарушения преплацентарного кровотока И.Б. Вовк, О.В. Трохимович, И.Н. Дикан, Н.К. Вольк

Изучены особенности преплацентарного кровотока у 35 пациенток с угрозой прерывания беременности в сроках 6–11 нед. Полученные результаты исследований маточной гемодинамики у женщин с угрозой прерывания беременности свидетельствовали о наличии нарушения маточной перфузии, что проявлялось снижением интенсивности маточного кровотока и, соответственно, до-

стоверным повышением индексов сосудистого сопротивления в субдоминантной маточной артерии. Вышеуказанные изменения маточной гемодинамики являются независимым признаком угрозы прерывания беременности, что может быть использовано для прогнозирования вероятности репродуктивных потерь.

**Ключевые слова:** преплацентарный кровоток, доплерометрия, ранние потери беременности.

### Dopplerometry estimation of the primary breach of preplacentas hemodynamic I.B. Vovk, O.V. Trohimovych, I.M. Dikan, N.K. Volyk

The studied particularities of preplacentas hemodynamic in 35 women with threat of the interruption to pregnancy at 6–11 weeks terms.

The got results of the studies of uterine hemodynamic in womans with threat of the interruption to pregnancy were indicative of presence of the breach uterine perfusion that revealed itself the reduction to intensities uterine hemodynamic and, accordingly, reliable increasing index vascular resistance in subdominant of the uterine artery. The changes of uterine hemodynamic are an independent sign of the threat of the interruption to pregnancy that can be used for forecasting of probability of the reproductive losses.

**Key words:** preplacentas hemodynamic, dopplerometry, early pregnancy losses.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности (обзор литературы) / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Т.Б. Очан, Л.З. Файзуллин и др. // Проблемы репродукции. – 2004. – № 2. – С. 52–58.
2. Сидорова И.С. Некоторые аспекты терапии невынашивания беременности / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 83–86.
3. Игнатко И.В. Профилактика репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности / И.В. Игнатко, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 40–46.
4. Чайкина М. Привычное невынашивание беременности: факторы развития и особенности терапии // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 5 (14). – С. 10–12.
5. Радзинский В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / В.В. Радзинский, Е.Ю. Запертова, В.В. Мисник // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 24–29.
6. Венцовский Б.М. Ранние потери беременности – новое понимание гормональных нарушений / Б.М. Венцовский, В.В. Каминский, Т.Ф. Татарчук [и др.] // Здоров'я України. – 2006. – № 8. – С. 20–25.
7. Кудинова В.В. Прогнозування плацентарної недостатності під час планування вагітності на підставі вивчення чинників ризику щодо невиношування вагітності // ПАГ. – 2004. – № 6. – С. 72–75.
8. Маркін Л.Б. Особливості гестаційної трансформації судин плацентарного ложа матки при ідіопатичному недоношуванні вагітності / Л.Б. Маркін, І.С. Крошак // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2 (31). – С. 88–90.
9. Белоусов Д.М. Значение нарушений гемодинамики в матке в генезе привычного невынашивания беременности I триместра / Д.М. Белоусов, К.М. Побединский // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 27–30.
10. Jauniaux E., Hepstock J., Greenwold N., Burton G. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies // J.Pathol. – 2003. – V. 162. – P. 115–125.
11. Казанцева Т.А. Оценка кровотока в яичниковых и маточных артериях у пациенток с оперированными и не оперированными яичниками в программах ЭКО / Казанцева Т.А., Клептинова А.А., Сагамонова К.Ю. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 10–14.
12. Martin A.M. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation / Martin A.M., Bindra R., Curcio P. et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2001. – № 18. – P. 583–586.

# Пренатальна діагностика при багатоплідній та одноплідній вагітності після використання допоміжних репродуктивних технологій

І.Ю. Гордієнко, О.М. Тарапунова, Г.О. Гребініченко, Т.В. Нікітчина, А.О. Носко, Вл.В. Подольський

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

У статті проведено порівняльний аналіз структури, частоти вродженої та спадкової патології плода при двійнях та одноплідній вагітності після використання допоміжних репродуктивних технологій та в разі спонтанної вагітності.

**Ключові слова:** одноплідна вагітність, двійні, пренатальна діагностика, вроджені вади розвитку, хромосомна патологія, допоміжні репродуктивні технології.

За останні роки в усьому світі обсяг використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) з метою лікування безпліддя швидко зростає. Так, після використання ДРТ у 2000 р. народилось приблизно 200 000 немовлят [1], а до червня 2010 р. (за даними Європейського товариства людської репродукції та ембріології) – близько 3,75 млн дітей.

Широке використання ДРТ призвело до збільшення частоти багатоплідної вагітності до 25–30%. Причому за останні роки удосконалення методик ДРТ дозволило зменшити частоту трюх- та чотирьохплідної вагітності.

У 2005 р. опубліковано дані двох мета-аналізів, присвячених оцінці частоти патологічного розвитку дітей, народжених після використання ДРТ. У дослідженні показано, що загальна частота вроджених вад розвитку (ВВР) плода в разі вагітності після ДРТ вище на 30–40% [2].

За даними мета-аналізу, частота ВВР серед дітей після IVF (запліднення *in vitro*) становила 9%, серед дітей після ICSI (інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда) – 8,6%, серед дітей зі спонтанним заплідненням – 4,2%. Автори вважають, що вагітні після ICSI не мають додаткового ризику ВВР у плода [3].

У США проведено велике мультицентрове дослідження, за результатами якого визначено частоту деякої вродженої патології плода, що діагностовано пре- та постнатально, згідно з базою даних Національного центру вроджених вад та Центрів по контролю та профілактиці захворювань. Також проводилось виявлення деяких впливових факторів ризику вродженої та спадкової патології (вік матері, освіта, матеріальний стан родини, наявність у родині ВВР). У разі одноплідної вагітності після ДРТ визначено достовірне зростання частоти септальних дефектів серця, розщеплення верхньої губи з/без розщеплення верхнього піднебіння, атрезії стравоходу та аноректальної атрезії [4].

При двійнях після ДРТ у разі порівняння зі спонтанними двійнями не було виявлено підвищення частоти ВВР [4–6]. Існує кілька факторів, що могли вплинути на ситуацію: по-перше, невелика кількість випадків вродженої патології у плодів з двійні; по-друге, частота структурної патології при вагітностях двійнею вірогідно вище, ніж у разі одноплідної вагітності, особливо це стосується монохоріальних двійнь, кількість яких у разі спонтанної вагітності становить до 30%, а після ДРТ не перевищує 5%.

Метою дослідження, що проведено в Данії, було з'ясувати частоту вродженої патології в новонароджених серед різних груп вагітних залежно від часу, що знадобився парі для зачаття, та способу лікування безплідності (IVF, ICSI, внутрішньоматкова інсемінація, гормональне лікування, оперативне лікування та інші методи лікування) [7].

Під час статистичного розрахунку приймалися до уваги такі впливові фактори, як вік жінки, індекс маси тіла, куріння, вживання кави та алкоголю, професія. Причому розрахунки для двійні та одноплідної вагітності проводились окремо. Було виявлено достовірне зростання частоти ВВР у дітей жінок, що завагітніли спонтанно через 6 міс, 12 міс та більше, а також у жінок, яким проводилось лікування безплідності. Не було встановлено достовірних відмінностей частоти ВВР у дітей при різних методах лікування безплідності. Під час аналізу частоти ВВР серед двійнь відзначено зростання показника в жінок, що завагітніли спонтанно через 12 міс або більше.

У вагітних після IVF/ICSI виявлено достовірне зростання загибелі плода порівняно з жінками, які завагітніли спонтанно після безплідності більше 1 року [8].

За даними Pinborg і співавторів [9], 10,4% одноплідних вагітностей після ДРТ походять від двійні внаслідок замирання другого ембріона в малому терміні – феномен «vanishing twin». За таких вагітностях визначено зростання частоти народження дітей з малою (<2500 г) та дуже малою (<1500 г) масою тіла, передчасних пологів, неврологічних ускладнень у новонароджених, а також показника дитячої смертності [9].

Цитогенетичне дослідження абортного матеріалу після мимовільного викидня в жінок з попередньою безплідністю показало, що в разі природного запліднення частота виявлення хромосомної патології (ХП) плода становила 71,5%, а після використання ДРТ – 63,2% [10].

У разі вагітності після ДРТ ризик передлежання плаценти вище в 5,6 разу, а у вагітних, які мали як спонтанну, так і вагітність після ДРТ, частота передлежання плаценти після ДРТ зростала у 2,9 разу [11].

Отже, і на сьогодні продовжується дискусія, чи збільшується ризик вродженої та спадкової патології в плода після використання ДРТ.

**Мета** дослідження – провести аналіз результатів пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології плода у вагітних після використання ДРТ, що були скеровані на обстеження у відділення медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділенні медицини плода за 2008–2010 рр. обстежено 4570 вагітних групи високого ризику, із них 4498 (98,4%) – зі спонтанною вагітністю та 72 (1,6%) – після використання ДРТ.

У вагітних із природним заплідненням одноплідна вагітність виявлена в 4384 (97,5%) випадках, багатоплідна – в 114 (2,5%). Із них у 111 (97,4%) діагностовано двійню, у 3 (2,6%) – трійню.

Після штучного запліднення одноплідну вагітність визначено у 40 (55,6%) жінок, багатоплідну – у 32 (44,4%). Двійня виявлена в 31 (96,9%) випадку, трійня – в 1 (3,1%).

Проведено 2047 пренатальних цитогенетичних досліджень у 1903 вагітних групи високого ризику. Досліджено 229 (11,2%) зразків біоптатів хоріона, 1621 (79,2%) – біоптатів плаценти,



Рис. 1. Структура частоти (%) ПД вродженої та спадкової патології плода в разі спонтанної вагітності (n=1034)

197 (9,6%) – пуповинної крові плода. ХП діагностовано у 8,1% випадків.

Під час комплексного пренатального обстеження жінок зі спонтанною вагітністю вроджена та спадкова патологія визначена у 1034 (23%) плодів, після ДРТ – у 24 (33,3%).

У разі спонтанної одноплідної вагітності патологічний розвиток плода діагностовано у 987 (22,5%) жінок, у разі багатоплідної вагітності – у 46 (40,4%). Із них ХП визначена в 150 (15,2%) випадках при одноплідній та у 2 (4,4%) – при багатоплідній вагітності. ВВР плода виявлено в 38 (34,2%) вагітних з двійнями.

Після штучного запліднення вроджена та спадкова патологія плода визначена при одноплідній вагітності у 18 (45%), при двійні – у 5 (16,1%) жінок.

Дослідження проводилося у межах комплексної програми пренатальної діагностики (ПД) вродженої та спадкової патології у плода на підставі протоколів ультразвукового дослідження (УЗД) у різні терміни вагітності та визначення каріотипу плода за показаннями. Приймалися до уваги результати біохімічного скринінгу сироватки крові вагітних в I та II триместрах з розрахунком індивідуального генетичного ризику. Вибір інвазивної процедури (трансабдомінальна біопсія хоріона, плаценти, кордоцентез) залежав від терміну вагітності з урахуванням можливих ускладнень.

У разі багатоплідної вагітності визначали хоріонічність, амніотичність, кількість та положення плодів, проводили біометрію кожного плода, як і в разі одноплідної вагітності, та визначали відповідність розмірів терміну вагітності. Вимірювали також комірцевий простір, кістки носа, проводили діагностику структурних дефектів, доплерометричну оцінку кровообігу для кожного плода. Крім цього, під час ехографії визначали кількість навколоплодових вод, локалізацію, товщину, ступінь зрілості плаценти, місце прикріплення пуповини, а також стать плодів.

УЗД проводили за допомогою апарату «HDI 4000» (США) у терміни вагітності від 6 до 38 тиж.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз анамнезу у 72 вагітних після використання ДРТ показав, що більшість з них – 35 (48,6%) мали хронічні гінекологічні захворювання. Невиношування вагітності зареєстровано у 22 (30,6%) випадках, позаматкову вагітність – в 11 (15,3%),

різну екстрагенітальну патологію з тривалим медикаментозним лікуванням – у 4 (5,6%), оперативні втручання на матці, народження дитини з ВВР, особливості каріотипу в батька – по 1 (1,4%) випадку. Загроза переривання вагітності спостерігалась у 27 (37,5%) жінок.

Вік вагітних після штучного запліднення коливався від 26 до 46 років. Середній вік жінок з вродженою та спадковою патологією в плода становив 31,8 року. Причому до вікової групи 35 років і більше ввійшло 16,7% жінок.

Структура вродженої та спадкової патології плода у вагітних після ДРТ майже не відрізнялася від структури патологічного розвитку плода в жінок зі спонтанною вагітністю (рис. 1, 2).

Перше місце в структурі вродженої та спадкової патології плода в разі спонтанної вагітності посідають вроджені вади серця (ВВС), які діагностовано у 170 (16,4%) плодів. Друге місце посідають вади ЦНС – 168 (16,2%), третє місце – вади сечовидільної системи – 164 (15,9%), четверте – множинні вроджені вади розвитку (МВВР) – 154 (14,9%), на п'ятому місці ХП – 152 (14,7%) спостереження. Шосте місце посідає патологія легенів та діафрагми – 58 (5,6%), сьоме – дефекти передньої черевної стінки – 45 (4,4%), восьме місце поділяють пухлини та патологія травного тракту – по 37 (3,6%) спостережень. Десяте місце посідають спадкові захворювання скелета – 27 (2,6%), одинадцяте місце – патологія обличчя – 22 (2,1%) спостереження.

У структурі вродженої та спадкової патології плода після ДРТ, як і при спонтанній вагітності, перше місце посідають ВВС, які виявлені в 6 (25%) плодів. Друге місце поділяють ВВР ЦНС та вади сечовидільної системи – по 4 (16,6%) випадки. На третьому місці – МВВР та ХП – по 3 (12,5%) випадки. Вади діафрагми, передньої черевної стінки, обличчя та пухлини діагностовано по 1 випадку (4,2%).

Терміни ПД вродженої та спадкової патології у відділенні медицини плода залежали від того, коли вагітні були скеровані на обстеження (рис. 3).

Переважають більшість вродженої та спадкової патології плода (75%), у тому числі всі випадки ХА, діагностовано до 22 тиж вагітності. Рання діагностика (до 14 тиж вагітності) була в 5 (20,8%) випадках, після 22 тиж – у 6 (25,0%), що зумовлено пізнім звертанням.

Під час пренатального УЗД двійні виявлено в 142 жінок групи високого ризику. У разі спонтанної вагітності дихоріальна





Рис. 2. Структура частоти (%) ПД вродженої та спадкової патології плода в разі вагітності після ДРТ (n=24)

діамніотична (ДХДА) двійня визначена в 71 (50%) спостереженні, монохоріальна діамніотична (МХДА) – у 36 (25,4%), монохоріальна моноамніотична (МХМА) – у 4 (2,8%). Після використання ДРТ виявлена ДХДА двійня в 31 (21,8%) спостереженні.

Частота вродженої патології плода/плодів при двійнях залежно від хоріальності, амніотичності та способу запліднення (за результатами відділення медицини плода) представлена на рис. 4.

Найбільша кількість патологічного розвитку плода/плодів виявлена при спонтанній вагітності та МХМА двійні – у 3 (75%) із 4 вагітних. При МХДА двійні вроджена патологія плода/плодів визначена у 14 (25,4%) із 36 вагітних, при ДХДА – у 21 (29,6%) із 72 вагітних.

Після штучного запліднення при ДХДА двійні ВВР у плода діагностовано у 5 (16,1%) із 31 вагітних. Причому в 1 випадку ВВР визначені у двох плодів.

Частота вродженої патології у плода при ДХДА двійні зі спонтанною вагітністю перевищувала частоту при ДХДА двійні після ДРТ в 1,8 разу.

Пренатальне цитогенетичне дослідження проведено 13 вагітним після ДРТ. У 3 плодів при одноплідній вагітності визначена ХП (4,2%): синдром Дауна – у 2 випадках, синдром Тернера (мозаїчна форма) – в 1.

Жінкам з багатоплідною вагітністю проведено 9 цитогенетичних досліджень. Каріотип одного плода з двійні визначено в 3 випадках, двох плодів – у 3 випадках. ХП не діагностовано.

У результаті комплексного пренатального обстеження 72 вагітних після ДРТ виявлена така патологія плода: ВВР – у 21 (29,2%) випадку; ХП плода – у 3 (4,2%); внутрішньоутробна загибель – у 9 (12,5%); затримка розвитку плода – у 5 (6,9%), із них при одноплідній вагітності – у 2 випадках, одного плода з двійні – 1, обох плодів з двійні – 1; неімунна водянка плода – в 1 (1,4%) випадку.

При одноплідній вагітності ВВР діагностовано у 15 плодів. Найчастіше виявлялися ВВР ЦНС – 4 (26,7%). Серед них псевдокісти визначені у 2 випадках, гідроцефалія та екзенцефалія – по 1 випадку. Вади сечової системи також виявлені в 4 випадках: пієлоектазія – 3, полікістоз нирок дорослого типу – 1. ВВС діагностовано у 3 плодів. Серед них атріовентрикулярна ко-

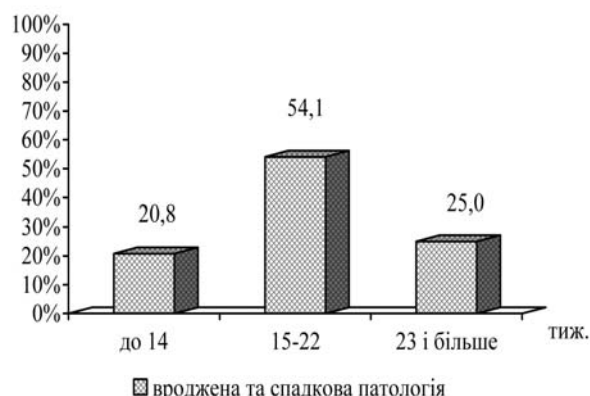


Рис. 3. Терміни частоти первинної ПД вродженої та спадкової патології плода після ДРТ, n=24 (%)

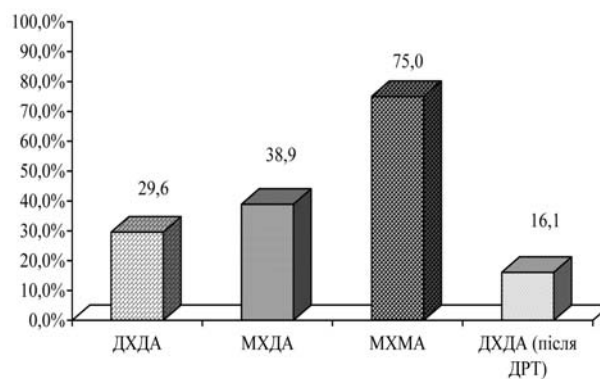


Рис. 4. Частота вродженої патології плода/плодів при двійнях залежно від хоріальності, амніотичності та способу запліднення (за результатами відділення медицини плода)



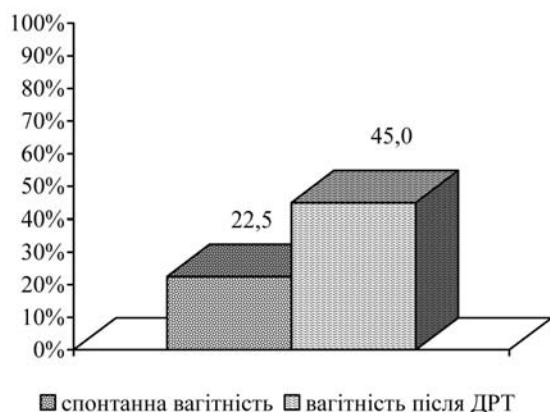


Рис. 5. Частота вродженої та спадкової патології плода при одноплідній спонтанній вагітності (n=4384) та одноплідній вагітності після ДРТ (n=40)

мунікація, тетрада Фалло, складна вада серця – по 1 випадку. МВВР діагностовано у 2 спостереженнях, діафрагмальна грижа та гідрома ший – по 1 спостереженню.

При двійні після штучного запліднення ВВР визначені у 6 плодів. В 1 плода з двійні виявлені ВВС: гіпопластичний синдром лівих відділів серця, аневризма аорти, складна вада серця – в 3 випадках та центральне розщеплення верхньої губи, щелепи, піднебіння – в 1 випадку.

ВВР в обох плодів з двійні діагностовано в одному спостереженні. У 1 плода визначено МВВР (тетрада Фалло та атрезія дванадцятипалої кишки), у другого плода – омфалоцеле.

У вагітних після ДРТ виявлено багатоводдя в 6 (8,3%) випадках, маловоддя – в 4 (5,6%), патологія плаценти – в 3 (4,2%), передлежання плаценти – в 3 (4,2%), патологія пуповини – в 1 (1,4%) випадку.

Частота вродженої та спадкової патології плода при одноплідній та багатоплідній вагітності залежно від способу запліднення представлена на рис. 5, 6.

Вроджена та спадкова патологія при одноплідній вагітності після ДРТ визначена у 18 (45,0%) жінок, а при одноплідній спонтанній вагітності – у 987 (22,5%). Загальна частота вродженої патології плода при одноплідній вагітності після ДРТ більше 20%.

При спонтанній двійні патологічний розвиток плода/плодів виявлено у 38 (34,2%), а при двійні після ДРТ – у 5 (16,1%) жінок.

### ВИСНОВКИ

1. Серед жінок групи високого ризику при одноплідній вагітності в результаті використання ДРТ визначено зростання частоти вродженої та спадкової патології плода.

2. При двійні після ДРТ зростання частоти патології плода не визначено.

3. Враховуючи високий ризик вродженої та спадкової патології плода у вагітних після ДРТ, необхідно своєчасно проводити комплексну ПД.

**Пренатальная диагностика при многоплодной и одноплодной беременности после использования вспомогательных репродуктивных технологий**  
**И.Ю. Гордиенко, Е.Н. Тарапунова, А.А. Гребиниченко, Т.В. Никитчина, А.А. Носко, Вл.В. Подольский**

В статье проведен сравнительный анализ структуры, частоты врожденной и наследственной патологии плода при двойнях и одноплод-

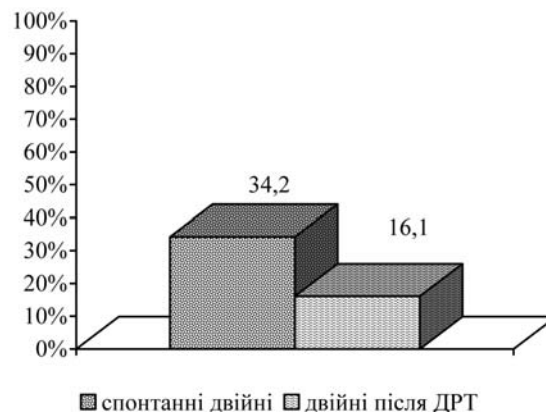


Рис. 6. Частота вагітності з вродженою та спадковою патологією плода/плодів при спонтанній двійні (n=111) та двійні після ДРТ (n=31)

ной беременности после использования вспомогательных репродуктивных технологий и при спонтанной беременности.

**Ключевые слова:** одноплодная беременность, двойни, пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, хромосомная патология, вспомогательные репродуктивные технологии.

**Prenatal diagnosis in multiple and singleton pregnancies after use of assisted reproductive technology**  
**I.Y. Gordienko, O.M. Tarapurova, G.O. Grebinichenko, T.V. Nikitchina, A.O. Nosko, Vi.V. Podolskiy**

In the article was conducted a comparative analysis of the rate and structure of fetal congenital and hereditary pathology in twin and singleton pregnancies after use of assisted reproductive technologies and in spontaneous pregnancy.

**Key words:** singleton pregnancy, twins, prenatal diagnosis, congenital malformations, chromosomal pathology, assisted reproductive technologies.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Adamson G.D. World collaborative report on in vitro fertilization, 2000 / G.D. Adamson, J. de Mouzon, P. Lancaster et al. // *Fertil. Steril.* – 2006. – V. 85. – P. 1586–1622.
2. Hansen M. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review / M. Hansen, C. Bower, E. Milneet al. // *Hum. Reprod.* – 2005. – V. 20. – P. 328–338.
3. Lie R.T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis / R.T. Lie, A. Lyngstadaas, K.H. Orstavik et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2005. – V. 34. – P. 696–701.
4. Reefhuis J. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States / J. Reefhuis, M.A. Honein, L.A. Schieve et al. // *Human Reproduction.* – 2009. – V. 24. – P. 360–366.
5. Sperling G. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and translocation syndrome in twins / G. Sperling, C. Kill, L.U. Larsen et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2007. – V. 29. – P. 517–526.
6. Gordienko I., Grebinichenko G., Nosko A., Nikitchina T. Prenatal examina-
- tion of twin pregnancies in 114 patients of high risk group (including IVF) / *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2009. – V. 22. – Suppl. 1. – P. 49.
7. Zhu J.L. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort / J.L. Zhu, O. Basso, C. Obel et al. // *BMJ.* – 2006. – V. 30. – P. 679.
8. Wisborg K. IVF and stillbirth: a prospective follow-up study / K. Wisborg1, H.J. Ingerslev, T.B. Henriksen // *Human Reproduction.* – 2010. – V. 25. – P. 1312–1316.
9. Wisborg K. IVF and stillbirth: a prospective follow-up study / K. Wisborg1, H.J. Ingerslev, T.B. Henriksen // *Human Reproduction.* – 2010. – V. 25. – P. 1312–1316.
10. Bettio D. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures / D. Bettio, A. Venc, P.E. Levi Setti // *Placenta.* – 2008. – V. 29. – Suppl. B. – P. 126–128.
11. Romundstad L.B. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother / L.B. Romundstad, P.R. Romundstad, A. Sunde et al. // *Human Reproduction.* – 2006. – V. 21. – № 9. – P. 2353–2358.

# Особенности развития костно-мышечной системы детей до 1 года, перенесших инфекционное воздействие в период внутриутробного развития

Г.С. Манасова

Одесский национальный медицинский университет

Проведено сравнительное динамическое наблюдение за развитием костно-мышечной системы детей в возрасте до 1 года, родившихся у женщин с патологией костной ткани на фоне перинатального инфицирования и у здоровых женщин.

Состояние костно-мышечной системы детей оценивалось по антропометрическим данным при рождении, затем по темпам набора массы тела и роста, формированию и становлению основных статически-динамических функций в возрасте 1–2, 6–8 и 12 мес.

При рождении признаки недостаточной минерализации костной системы имелись у каждого третьего ребенка из основной группы. Развитие опорно-двигательной системы у этих детей характеризовалось достоверно более низкими темпами набора массы тела и роста и медленным формированием и становлением статических и динамических функций.

Вероятно, дети, перенесшие во внутриутробный период влияние перинатальной инфекции, должны быть выделены в группу риска по развитию патологии костно-мышечной системы, и их физическое развитие должно находиться под особым контролем.

**Ключевые слова:** дети, перинатальная инфекция, костно-мышечная система.

В последние годы в Украине возрастает число детей, рожденных от матерей, течение беременности у которых осложнилось перинатальным инфицированием. Внутриутробные инфекции (ВУИ), частота которых достигает 10% всех беременностей, сопровождаются иммунологическими, эндокринными, биохимическими и другими нарушениями и в большинстве случаев проявляются в виде различных клинических вариантов дисфункции той или иной системы организма [2, 3].

Состояние костной системы у детей в настоящее время – одно из недостаточно изученных направлений современной перинатологии. Истоки остеопороза, «безмолвной эпидемии XXI века», лежат в детстве, поэтому профилактику патологии костной ткани необходимо проводить еще до рождения [1, 4, 5].

Известно, что костная ткань постоянно обновляется благодаря процессам ремоделирования; у детей наибольший уровень позитивного кальциевого баланса наблюдается в периоды активного роста в возрасте до 1 года и затем в 9–17 лет [6]. По данным разных авторов, генетический фактор определяет 50–80% минеральной плотности костной ткани (МПКТ), остальные 50–20% составляющей МПКТ формируются ante- и постнатально, в зависимости от течения внутриутробного периода жизни и от тех условий, в которых ребенок оказывается после рождения, и, в первую очередь, связанных с питанием, физической активностью, климатическими и географическими условиями [6–9].

Патология костной ткани в виде остеомалиции, задержки закрытия швов и родничков черепа, сроков прорезывания зубов наблюдается у 20% доношенных и у 50% недоношенных детей, родившихся у женщин с различными осложнениями беременности. Клинические проявления рахита различной сте-

пени тяжести диагностируются более чем у половины таких детей [5].

Целью работы явилось изучение особенностей становления и развития костно-мышечной системы детей до 1 года, родившихся у женщин с выявленной при беременности остеопенией на фоне перинатального инфицирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 80 детей с момента рождения и до 12-месячного возраста. В основную группу вошли 48 детей, рожденных матерями, беременность у которых осложнилась остеопеническим синдромом на фоне перинатального инфицирования (ПИ). Средний возраст матерей составлял  $27,16 \pm 0,9$  года; 58,34% были первородящими, 41,66% – повторнородящими (вторые роды).

Группу контроля составили 32 ребенка, родившихся у здоровых женщин в возрасте  $27,25 \pm 0,8$  года; у 37,5% из них роды были первыми, у 62,5% – вторыми.

Оценка состояния детей осуществлялась после рождения, затем через 1–2, 6–8 и 12 мес первого года жизни. Сразу после рождения проводилось антропометрическое обследование, учитывались наличие и качество рефлексов неонатального периода, периостальные рефлексы, мышечный тонус, форма черепа, его размеры, состояние швов и родничков, неврологический статус.

В дальнейшем оценивалось развитие статических и динамических функций с учетом темпов развития ребенка: умение держать голову – в 1–2 мес, поворачиваться со спины на живот – в 3 мес, поворачиваться с живота на спину – в 5–7 мес, умение сидеть – в 6–8 мес, стоять – в 9–10 и ходить – в 12 мес. Кроме того, определялись темпы набора массы тела, роста, увеличения размеров головки и грудной клетки, состояние швов и родничков, сроки «перекреста» показателей окружности головки и окружности грудной клетки. Учитывалось также развитие молочных зубов в соответствии с физиологическими сроками.

Все женщины во время беременности прошли общепринятое клинико-лабораторное обследование. Обследование на TORCH-инфицирование проводилось по показаниям в группе высокого риска ВУИ согласно приказу МЗ Украины № 906 от 27.12.2007 г., а также при наличии клинических проявлений процесса. Диагноз остеопенического синдрома у беременных был подтвержден методом ультразвуковой (УЗ) денситометрии пяточной кости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным УЗ-денситометрии, остеопения начальной степени была выявлена у 31,25% беременных: индекс жесткости кости (ИЖК) в данной группе составил  $82,7 \pm 1,1\%$ , Т-критерий –  $1,22 \pm 0,06$  SD и Z-критерий –  $1,1 \pm 0,03$  SD. Остеопения тяжелой степени отмечалась у 39,58% беременных со следующими параметрами: ИЖК –  $63,76 \pm 0,54\%$ , Т-критерий –  $2,21 \pm 0,03$  SD, Z-критерий –  $2,21 \pm 0,03$  SD. У 8,33% беременных с ПИПК степень недостаточности МПКТ соответствовала остеопорозу: ИЖК –

Таблица 1

Показатели МПКТ у здоровых беременных и у беременных с ПИПК

Группы	Индекс жесткости кости	T-критерий (-)	Z-критерий (-)
Здоровые беременные, n=32	87,33±5,91 p<0,2	1,49±0,37 p<0,8	1,41±0,34 p<0,8
Беременные с ВУИ, n=48	75,07±9,3 p<0,2	1,62±0,51 p<0,8	1,55±0,51 p<0,8
Из них с нормальной МПКТ, n=10 (20,83%)	97,45±1,98*	0,38±0,05**	0,35±0,03****
Остеопения начальной степени, n=15 (31,25%)	82,7±1,1**	1,22±0,06***	1,1±0,03*****
Тяжелая остеопения, n=19 (39,58%)	63,76±0,54**	2,21±0,03**	2,21±0,03**
Остеопороз, n=4 (8,33%)	56,35±1,59**	2,65±0,09**	2,55±0,03**

Примечание: \* – p<0,01; \*\* – p<0,001.

Таблица 2

Показатели периода адаптации новорожденных

Показатели клинического обследования новорожденных	Здоровые новорожденные (контроль), n=32		Основная группа, n=48	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Звук плода	-		4	8,33
Синдром угнетения	1	3,12	4	8,33
Синдром возбуждения	3	9,3	10	20,8
Синдром дыхательных расстройств			1	2,08
Осмотр головки: увеличение размеров большого родничка (более 2,5×3 см)	5	15,62	16	33,33
незаращение малого и бокового родничка	2	6,25	7	14,58
расхождение швов (венечного, стреловидного)	1	3,12	9	18,75
Очаги остеомаляции			3	6,25
кефалогематома			2	4,16
Деформация стоп: варусная девиация	1	3,12	4	8,33
косолапость			3	6,25
Рефлексы: угнетение шагового рефлекса	2	6,25	6	12,5
снижение периостальных рефлексов	3	9,3	10	20,8
Мышечный тонус: флексорное положение	29	90,62	40	83,33
транзиторная гипотония	3	9,3	8	16,6
Полидактилия			1	2,08
Дисплазия тазобедренных суставов			1	2,08

56,35±1,59%, T-критерий – 2,65±0,09 SD и Z-критерий – 2,55±1,59SD (табл. 1).

Показатели МПКТ соответствовали норме у 20,83% женщин с перинатальным инфицированием и патологией костной ткани – ПИПК (ИЖК– 97,45±1,98%, T-критерий – 0,38±0,05SD, Z-критерий– 0,35±0,03 SD).

Все женщины из контрольной группы родили в срок: 96,8% – per vias naturalis; 3,12% (1) родоразрешены операцией кесарева сечения в связи с ножным предлежанием плода и дородовым излитием околоплодных вод. Оценка детей по шкале Апгар во всех случаях соответствовала 8 баллам на первой минуте после рождения. Средняя масса тела детей составила 3463,125±491 г, средний рост – 52,4±2,3 см.

В основной группе все женщины также родили в срок, из них через естественные родовые пути – 91,66%, путем операции кесарева сечения – 8,3% женщин (несостоятельность рубца на матке, преэклампсия средней степени тяжести и дистресс плода, ножное предлежание, клинически узкий таз). Оценка по шкале Апгар при рождении: 8 баллов – 83,33% детей; 7–8 баллов – 14,58%, 1 ребенок – 6–7 баллов. Средняя масса тела детей в основной группе составила 3265±433 г, средний рост – 51±1,8 см, что достоверно ниже, чем масса тела детей в контрольной группе (p<0,05). Перинатальных потерь в обследуемой группе не было.

В основной группе здоровыми были признаны только 25% детей. О недостаточной минерализации костной системы свиде-

тельствовал ряд клинических признаков (табл. 2). Более чем у трети детей выявлены увеличение размеров большого родничка свыше 2,5–3 см, незаращение малого и боковых родничков, расхождение сагиттального и венечного швов головки; у 6,25% были выявлены очаги остеомаляции. У 8,33% детей наблюдалась варусная девиация стопы, у 6,25% – косолапость; у 2,08% – дисплазия тазобедренных суставов. У остальных новорожденных выявлены транзиторные изменения неврологического статуса в виде преходящего косоглазия, эпизодически «плавающих» движений глаз, снижения реакции на осмотр, нестойкого тремора и снижения периостальных рефлексов, снижения рефлексов Моро, шагового и опоры в первые 4 сут жизни.

Значимых изменений таких первичных рефлексов новорожденных, как поисковый, сосательный, ладонно-ротовой рефлекс Бабинкина, верхний и нижний хватательные рефлексы и рефлекс Бабинского, выявлено не было.

Дальнейшее наблюдение за детьми показало следующее. На грудном вскармливании находились не все дети из обеих групп. В основной группе сразу после рождения кормили грудью 93,75%, в контрольной – 96,87% женщин. К концу первого месяца число детей, находящихся на грудном вскармливании, составило 89,58% и 96,87%, к 6 месяцам – 85,41% и 90,62%, к 1 году – 58,33% и 65,62% соответственно в основной и контрольной группе.

Темпы набора массы тела и роста детей в основной группе характеризовались достоверно меньшими показателями (рис. 1).

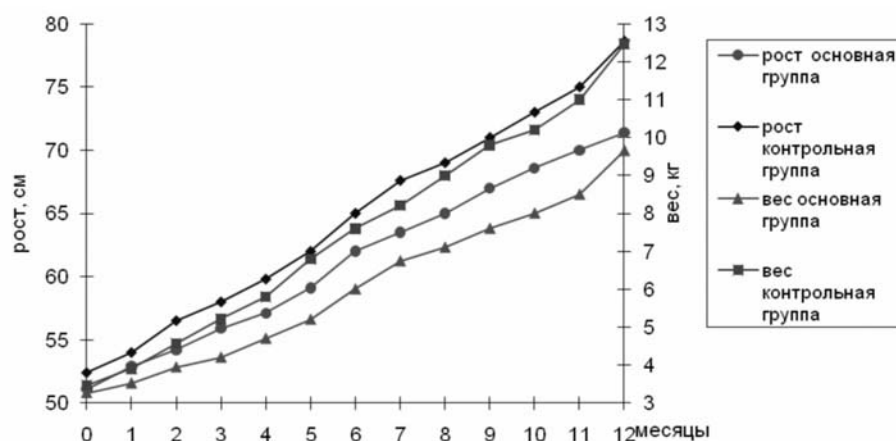


Рис. 1. Динамика набора массы тела и роста детей с перинатальным инфицированием в течение первого года жизни

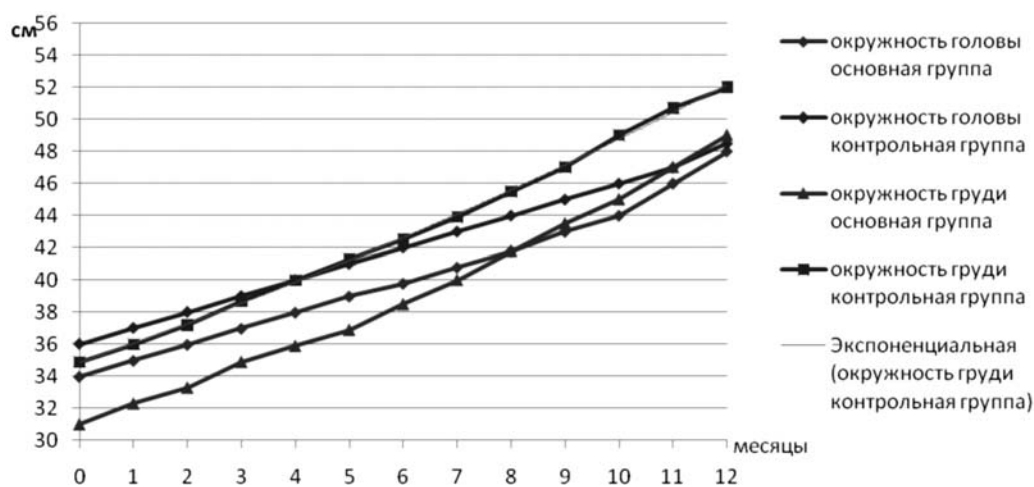


Рис. 2. Показатели темпов увеличения размеров головки и грудной клетки детей с перинатальным инфицированием в течение первого года жизни.

Средняя масса тела детей в 1–2 мес была  $3943,451 \pm 276,213$  г, в 6–7 мес –  $6743,135 \pm 351,56$  г, в 12 мес –  $9651,312 \pm 241$  г, тогда как в группе контроля в те же сроки масса тела детей была  $4190,243 \pm 301,23$  г,  $8211,345 \pm 246$  г и  $12470,254 \pm 306,15$  г. Рост детей в основной группе составил  $54,2 \pm 0,8$  см,  $63,5 \pm 2,2$  см,  $71,4 \pm 2,3$  см в указанный возрастной период, в контрольной –  $56,5 \pm 0,9$  см,  $67,6 \pm 2,1$  см и  $78,61 \pm 2,1$  см.

Окружность головки и грудной клетки у детей в основной группе также была меньшей. Так, при рождении окружность головки в основной и контрольной группах составила  $34,2 \pm 0,7$  см и  $36,3 \pm 0,4$  см, в возрасте 1–2 мес –  $36,3 \pm 1,4$  см и  $38,2 \pm 1,6$  см, в 6–8 мес –  $41,5 \pm 2,1$  см и  $43,5 \pm 1,9$  см, в год –  $48,5 \pm 1,7$  см и  $48,8 \pm 1,6$  см; окружность груди при рождении –  $31,4 \pm 1,1$  см и  $34,3 \pm 1,5$  см, в 1–2 мес –  $33,1 \pm 1,5$  см, в 6–8 мес –  $40,4 \pm 1,9$  и  $43,5 \pm 1,5$  см, в 1 год –  $49,4 \pm 1,3$  и  $52,3 \pm 1,7$  см (рис. 2).

При физиологическом развитии детей до 1 года динамика увеличения размеров грудной клетки характеризуется так называемым перекрестом с размерами головки растущего ребенка в возрасте 3–4 мес, что наблюдалось в контрольной группе; в основной группе «перекрест» произошел в возрасте 7–8 мес, что свидетельствует о несоответствии физического развития детей с перинатальным инфицированием общефизиологическим нормам.

Развитие костно-мышечной системы детей оценивалось с учетом темпов моторного развития и характеристики статических и динамических функций соответственно каждому возрастному периоду.

В возрасте 1–2 мес головку стали удерживать 66,6% из основной группы, из контрольной – 93,75% детей; самостоятельно могли перевернуться на живот в 3 мес – 56,25% и 81,25%, умели сидеть в 7–8 мес – 60,4% и 90,62%, приобрели навыки ползания – 58,33% и 84,37% детей соответственно группам. Самостоятельно могли ходить в 12 мес – 75,5% и 93,75% детей (рис. 3). Размеры большого родничка при рождении были больше  $2,5 \times 3$  см у 33,3% детей в основной группе и у 15,6% – в контрольной; полное его зарастание в 1 год наблюдалось у 60,4% и у 81,25% детей соответственно группам.

Необходимо также отметить динамику развития молочных зубов в обследуемых группах: в основной группе данный процесс происходил соответственно физиологическим нормам: в 6–8 мес – у 52,98% и у 87,5%, в 12 мес – у 76,8% и у 90,62% детей в основной и контрольной группах.

Представленные данные свидетельствуют о некоторой задержке статически-динамических функций у детей с перинатальным инфицированием.

Развитие ребенка, росто-весовые показатели находятся в четкой зависимости от влияния эндо- и экзогенных причин. Обе группы детей развивались в одинаковых климатических и географических условиях, находились на грудном вскармливании. По-видимому, выявленный дисбаланс в развитии и становлении опорно-двигательной системы может быть связан с антенатальным развитием детей, «фетальным программированием» под влиянием инфекционного агента, в частности, с нарушением функции загрудинной (вилочковой) железы, осуществляющей в



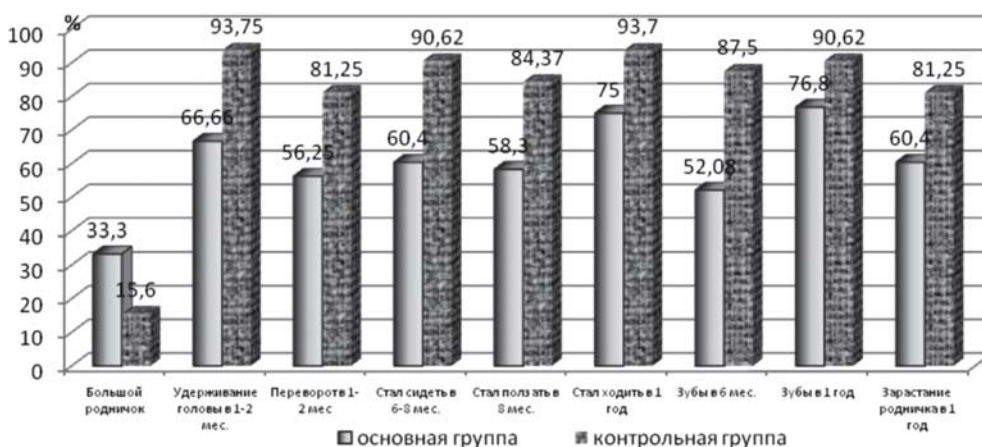


Рис. 3. Динамика статически-динамических функций детей с перинатальным инфицированием в течение первого года жизни

этом возрасте основной контроль за состоянием иммунитета и обеспечивающей адекватное физическое развитие. Вероятно, перинатальное инфицирование в период внутриутробного развития привело к дисфункции в работе эндокринной системы и нарушениям в становлении костно-мышечной системы детей из основной группы.

**ВЫВОДЫ**

Состояние костной системы беременных с перинатальным инфицированием характеризуется достоверным снижением минеральной плотности костной ткани в 80% случаев.

У каждого третьего ребенка, родившегося у женщины с патологией костной ткани на фоне перинатального инфицирования, при рождении наблюдаются клинические признаки недостаточной минерализации костной системы.

Развитие опорно-двигательной системы детей с перинатальным инфицированием в течение первого года жизни имеет ряд особенностей по сравнению со здоровыми детьми: темпы набора массы тела и роста достоверно ниже, статические и динамические функции характеризуются более медленным формированием и становлением.

Вероятно, дети, перенесшие во внутриутробный период влияние перинатальных инфекций, должны быть выделены в группу риска по развитию патологии костно-мышечной системы, и их физическое развитие должно находиться под особым контролем.

**Особливості розвитку кісткової системи дітей до 1 року, що перенесли інфекційний вплив у внутріутробний період**  
**Г.С. Манасова**

Проведено порівняльне динамічне спостереження за розвитком кістково-м'язової системи дітей у віці до 1 року, які народились у жінок з патологією кісткової тканини на фоні перинатального інфікування і у здорових жінок.

Стан кістково-м'язової системи оцінювався за антропометричними даними під час народження, потім за темпами набору маси тіла та росту, формування і становлення основних статично-динамічних функцій у віці 1-2, 6-8 і 12 міс.

Під час народження ознаки недостатності мінералізації кісткової системи спостерігались у кожній третій дитини з основної групи. Розвиток опорно-рухової системи цих дітей характеризувався достовірно більш низькими темпами набору маси тіла і росту і повільними форсуванням і становленням статично-динамічних функцій.

Імовірно, діти, які перенесли під час внутріутробного розвитку вплив перинатальної інфекції, повинні бути виділені в групу ризику щодо

розвитку патології кістково-м'язової системи, і їх фізичний розвиток повинен бути під особливим контролем.

**Ключові слова:** діти, перинатальна інфекція, кістково-м'язова система.

**Features of the development of the bone-muscular system of children during of the first life's year, transferred infection's influence during intrauterine period**  
**G.S. Manasova**

Comparative dynamic supervision over development of bone-muscular system of children of the first life's year, born at the women with perinatal infection and pathology of the bone tissue and at healthy women is lead.

The condition of the bone-muscular system of children was estimated at anthropometrical inspection at a birth, then on rates of the set of the weight and growth, formation and becoming of the basic statically-dynamic functions in the age of 1-2, 6-8 and 12 months.

At a birth attributes of an insufficient mineralization of the bone system were available for each third child from the basic group. Development of the bone-muscular system of these children was characterized authentically by lower rates of the set of the weight and growth and slow formation and becoming of the static and dynamic functions.

Possibly, children who have transferred of the perinatal infection's influence in the intrauterine period, should be allocated in the group of risk on development of the pathology of the bone-muscular system and their physical development should be under the special control.

**Key words:** children, perinatal infection, bone-muscular system.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Ахмина Н.И. Антенатальное формирование здоровья ребенка. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 207 с.
- Венцівський Б.М., Заболотна А.В., Зелінський О.О., Санчук А.Я. Інфекції та вагітність // БАГ. – ОКФА, Одеса. – 2007. – 362 с.
- Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
- Лоренс Ригз Б., Джозеф Мелтон Ш.Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. – М.: Бинном, 2000. – 558 с.
- Луцькова Е.М. Классификация, диагностика и лечение рахита у детей // Здоров'я України. – 2009. – № 19-1. – С. 8-13.
- Поворознюк В.В., Лук'янова О.М., Віленський А.Б. Регуляція кальцій-фосфорного гомеостазу, формування кісткової тканини у дітей у нормі та в разі дії радіаційного чинника // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 5/6. – С. 4-11.
- Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Нарушения минерального обмена и формирования костной ткани у плода и новорожденного при осложненной гестозом беременности // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 10-15.
- Kabi F., Mkinsi O., Zrigui J. Pregnancy-associated osteoporosis. A new case // Rev. Med. Intern. – 2006. – V. 27 (7). – P. 558-560.
- Matcovic V. Calcium and pic bone mass // J. Int. Med. – 1992. – V. 231, № 2. – P. 151-160.

# Клінічна та мікробіологічна ефективність комплексного застосування препаратів Хемоміцин® та Лавомакс® у лікуванні жінок із хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмової етіології

О.Ю. Борисюк

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

Проведено клінічно-лабораторне дослідження ефективності комплексного застосування макролідного антибіотика Хемоміцин® та індуктора інтерферону Лавомакс® (тиролон, таблетки по 125 мг виробництва фармацевтичної компанії „Нижфарм”) у лікуванні 50 жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмової етіології. Визначено, що комплексне застосування зазначених препаратів свідчить про їх високу клінічну та мікробіологічну ефективність, що дозволяє рекомендувати дані препарати до застосування у клінічній практиці.

**Ключові слова:** хронічні запальні захворювання геніталій, урогенітальний хламідіоз, мікоплазмоз, макролідний антибіотик Хемоміцин®, індуктор інтерферону Лавомакс®.

Головною причиною порушення репродуктивної функції та безплідності подружжя є запальні захворювання жіночих статевих органів, які посідають перше місце в структурі гінекологічної захворюваності і становлять 50–80% [3, 4]. Етіологічна структура урогенітальних інфекцій в епоху антибіотикотерапії свідчить про їх полімікробність [4, 6]. Серед збудників хронічних запальних захворювань геніталій значну роль відіграють інфекції, що поширюються статевим шляхом. Особливе значення приділяється змішаним хламідійним, уреа-, мікоплазмозом інфекціям, лікування яких має значні труднощі через високу антибіотикорезистентність, особливості реакцій організму і супроводжується порушенням нормоценозу піхви та зростанням частоти вагінального кандидозу [2, 6].

Патогномонічні прояви урогенітального хламідіозу та уреа-, мікоплазмозу в 50–70% жінок відсутні [2, 4]. Клінічна маніфестація, як правило, відбувається в разі активації асоційованої змішаної інфекції або на тлі зниження місцевої або загальної реактивності організму [4, 6]. Велика поширеність цих інфекцій, за думкою деяких дослідників, у недалекому майбутньому призведе до домінування їх серед інфекцій, що передаються статевим шляхом [2].

Нераціональна тактика лікування урогенітальних інфекцій сприяє хронізації патологічного процесу. Така поширеність хламідійної, уреа- та мікоплазмозом інфекції серед чинників запальних захворювань геніталій жінок репродуктивного віку, малосимптомність клінічних проявів, особливості інфекційного процесу, можливості внутрішньоклітинної персистенції, складності контролю виживності диктують необхідність удосконалення існуючих методів лікування, розробки нових високоєфективних схем етіотропного лікування із задовільним комплаєнсом на догоспітальному етапі в системі заходів планування сім'ї.

Запропоновані численні варіанти емпіричних схем лікування хламідійної, уреа-, мікоплазмозом інфекції. Найбільш

обґрунтованим є комплексне застосування антибактеріальних препаратів та індукторів інтерферону, тому нашу увагу привернули препарати Хемоміцин® та Лавомакс® з огляду на такі їх властивості.

Хемоміцин® (азитроміцин) – перший представник нової підгрупи макролідних антибіотиків-азалідів, який швидко всмоктується з травного тракту за рахунок стійкості в кислому середовищі і ліпофільності. Після прийому азитроміцину всередину в дозі 500 мг його максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2,5–3 год і становить 0,4 мг/л. Азитроміцин добре проникає в еукаріотичні клітини і концентрується в середовищі з низьким рН. Властивість азитроміцину накопичуватися переважно в лізосомах особливо важлива для елімінації збудників внутріклітинної локалізації. Незважаючи на високу концентрацію у фагоцитах, азитроміцин не впливає негативно на їх функціональну активність.

Азитроміцин зберігається в бактерицидних концентраціях у вогнищах запалення впродовж 5–7 днів після прийому останньої дози, що дозволяє проводити короткі курси лікування, а час виведення з плазми крові дозволяє застосовувати препарат 1 раз на добу. Численні літературні дані та результати проведених нами досліджень свідчать про високу ефективність застосування препарату Хемоміцин® у лікуванні жінок з неспецифічними і специфічними вагінітами (у тому числі хламідійно-мікоплазмозом етіології) [1, 5].

На сьогодні накопичений достатній клінічний досвід ефективного використання інтерферонів (ІФН). Проте існує ряд чинників, які стримують широке використання препаратів даної групи. Схожими за дією і кінцевим ефектом, але позбавлені недоліків, властивих екзогенним ІФН, є препарати – індуктори синтезу ендогенних ІФН в організмі хворої людини. Класичним пероральним низькомолекулярним індуктором синтезу ендогенного ІФН є Лавомакс® (тиролон), механізм дії якого полягає в модуляції імунної системи. Лавомакс® індуктує синтез ендогенних  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -ІФН, які запускають клітинні механізми, спрямовані на запобігання розповсюдженню і персистенції збудника в організмі та його елімінації.

Доведено високу ефективність застосування препарату Лавомакс® під час лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (вірусів генітального герпесу та папіломи людини, хронічного рецидивного кандидозу) [1, 5]. Питання клінічного використання цього препарату в комплексній терапії хворих з хламідіозом, уреа-, мікоплазмозом, на жаль, ще не набуло необхідної уваги та вивчення.

Метою дослідження було вивчити клінічну та мікробіологічну ефективність комплексного застосування макролідного антибіотика Хемоміцин® і індуктора інтерферону Лавомакс® у лікуванні жінок фертильного віку з

хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмозової етіології на амбулаторно-поліклінічному етапі в системі заходів планування сім'ї.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 50 жінок із хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмозової етіології до та після лікування. У всіх жінок були виключені інші інфекції, що передаються статевим шляхом (сифіліс, гонорея, трихомоніаз).

Дослідження ефективності комплексного застосування макролідного антибіотика Хемоміцин® і індуктора інтерферону Лавомакс® у лікуванні жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмозової етіології було відкритим та непорівнювальним і проводилось у відділенні планування сім'ї та хірургічної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології” АМН України.

З метою виявлення збудника захворювання використовували бактеріоскопічний, бактеріологічний, імуноферментний методи дослідження зішкрібків з піхви, цервікального каналу, уретри, метод ПЛР-діагностики. Склад анаеробної мікрофлори оцінювали відповідно до методичних рекомендацій „Лабораторная диагностика гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных асперогенными анаэробными микроорганизмами. – Харьков, 1985”. Висівання слизу геніталій здійснювали на ряд діагностично-диференційних середовищ: жовточко-сольовий агар, кров'яний агар, шоколадний агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, тіогліколеве середовище, середовище MRS для лактобацил. Ступінь мікробної контамінації визначали методом посіву на середовища, які дозволяють виявити максимально можливий спектр аеробних та анаеробних бактерій. Ідентифікацію лактобактерій, пептострептококів, бактеродів, пептококів проводили за культуральними, морфологічними та тинкторіальними властивостями. Після підрахування колоній одержані дані перераховували в десятинні логарифми від кількості мікробних клітин.

Діагностику хламідіозу здійснювали люмінесцентним та імуноферментним методом (тест-система хламiБест, Новосибірськ) та методом бактеріоскопії. Мікоплазми, уреоплазми виявляли імунофлюоресцентним та культуральним методом шляхом висівання матеріалу в середовище з плацентри з урахуванням проби на уреазу.

Дослідження методом ПЛР виконувались в лабораторіях, ліцензованих МОЗ України та акредитованих Укрметрестстандартом за допомогою тест-систем для ампліфікації гомологічних фрагментів ДНК хламідій та мікоплазм.

Серед інших враховувалися такі симптоми: 1) наявність та кількісна оцінка патологічних виділень, 2) характер патологічних виділень, 3) дизурія, 4) свербіж, 5) печіння, 6) гіперемія, 7) кількість лейкоцитів у полі зору при бактеріоскопії.

Нами була запропонована схема лікування жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмозової етіології з використанням таких препаратів:

1. Хемоміцин® по 500 мг (2 капсули) одноразово перорально протягом 7–14 днів залежно від етіології та клінічних проявів захворювання.

2. Лавомакс® по 125 мг двічі на день 2 дні поспіль, а в подальшому кожні 48 год протягом 18 днів. Як Хемоміцин®, так і Лавомакс® переносилися хворими добре.

Усі жінки отримували також препарати десенсибілізуючої дії, полівітаміни та гепатопротектори. Аналогічне лікування проводилося статевим партнерам жінок, які входили

в дослідження. З метою відновлення нормальної мікрофлори через тиждень після закінчення антибіотикотерапії призначались пробіотики протягом 10 днів.

Оцінка ефективності проведеної терапії здійснювалась на основі клінічних даних через 2 тиж, а через 1 міс після лікування – ще й на основі результатів лабораторних досліджень.

Ефективність запропонованої комплексної терапії оцінювали за такими критеріями:

- відсутність патологічних вагінальних виділень;
- покращання загального стану;
- нормалізація вагінальної мікрофлори за даними бактеріоскопічного мікробіологічного дослідження;
- відсутність хламідій та уреа-, мікоплазм за даними ПЛР.

За наявності наведених ознак ефективність терапії оцінювали як відмінну, за відсутності однієї ознаки – як добру, а двох і більше – як незадовільну.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Свіжий неускладнений хламідіоз був діагностований у 18 (36%) жінок, уреоплазмоз – у 17 (34%), мікоплазмоз – у 15 (30%), з них у 12 (24%) жінок було змішане хламідійно-уреа-мікоплазмозове інфікування.

Обстежені жінки були активного репродуктивного віку (від 18 до 40 років), середній вік становив  $28,1 \pm 5,2$  року. Головною клінічною симптоматикою були скарги на ниючий біль унизу живота, диспареунію та надмірні вагінальні виділення. Тривалість захворювання становила від 1 до 10 років (у середньому  $5,1 \pm 1,1$  року) з частими (до 3 разів на рік) рецидивами, особливо в осінньо-весінній період. На періодичний біль унизу живота скаржилися 22 (44%) жінки, постійний характер біль мав у 4 (8%) хворих. Лише 2 (4%) жінки пов'язували біль з менструальним циклом. На патологічний характер виділень з неприємним запахом скаржилися 16 (32%) хворих. Свербіж зовнішніх статевих органів турбував 12 (24%) жінок, печіння – 4 (8%). Періодичні дизуричні явища у формі частого та/або болючого сечовипускання були у 22 (44%) жінок.

У 5 (10%) жінок були порушення менструального циклу. Дебют захворювання 40 (80%) жінок пов'язували з початком статевого життя, із переохолодженням – 7 (14%), з артіфіційним абортom – 11 (22%). Неодноразове протизапальне лікування із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії проводилось у всіх 50 (100%) жінок, з них у 40 (80%) – без урахування результатів мікробіоценозу геніталій; у 33 (66%) пацієнток після проведеної терапії покращання самопочуття не відбулося.

Під час огляду в дзеркала виявлено: у 23 (46%) жінок гіперемію слизової оболонки піхви, у 15 (30%) – ендцервіцит, у 5 (10%) – ектопію циліндричного епітелію шийки матки. Під час бімануального дослідження у 43 (86%) жінок виявлено збільшення та/або болючість придатків, зміщення матки, інфільтрованість та набряклість крижово-маткових зв'язок, укорочення склепін, малорухомість та фіксованість внутрішніх статевих органів. У 25 (50%) жінок хронічний двобічний сальпінгіт поєднувався зі спайковим процесом органів малого таза, у 4 (8%) – із синдромом полікістозних яєчників, у 4 (8%) – з лейоміомою матки, у 8 (16%) – з генітальним ендометріозом.

Результати мікроскопічної оцінки біоценозу цервікального каналу до лікування свідчили про місцеву запальну реакцію, дисбіотичні зміни, а через 4 тиж після лікування – про нормалізацію біоценозу (табл. 1).

Бактеріологічна оцінка виділень з геніталій свідчала про наявність дисбіотичних змін і асоціації різних

Таблиця 1

Результати оцінки мікробіоценозу жінок (n=50)  
у динаміці лікування

Показник	До лікування (кількість у полі зору)	Після лікування (кількість у полі зору)
Епітеліальні клітини	15±3	(3±1)*
Лейкоцити	62±21	(10±3)*
Стафілококи	Значно	Поодинокі
Стрептококи	Значно	Поодинокі
Палички (Гр±)	Значно	Поодинокі
Спори, міцелій, дріжджі	поодинокі	Поодинокі

Примітка: \* – різниця вірогідна між показниками до та після лікування (p<0,05).

видів умовно-патогенної мікрофлори у 34 (68%) хворих (табл. 2–3). До складу асоціації входили патогенні та умовно-патогенні стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, коринебактерії, псевдомонади. Досить часто висівались мікроорганізми з патогенними властивостями: гемолітичний, золотистий стафілокок, гемолітичний вид кишкової палички.

Концентрація виділеної умовно-патогенної мікрофлори в обстежених хворих до лікування досягала діагностичного рівня lg 5,4–lg 6 КУО/мл.

Патогенна кокова флора у формі чистої культури в діагностичному титрі виявлялась у 8 (16%) хворих, в асоціації з кишковою паличкою – у 5 (10%), з грибовою флорою – у 8 (16%) жінок. Відсутність лактобацил зареєстровано у 34 (68%) обстежених, у решти жінок виявлено зменшення їх концентрації нижче lg 3,1 КУО/мл.

Бактеріологічні дослідження, проведені після закінчення курсу терапії, свідчили про зменшення в цілому контамінації статевих шляхів умовно-патогенною мікрофлорою. Частота виявлення двох- та трьох-компонентних асоціацій кокової мікрофлори та гемолітичної форми кишкової палички знизилася з 44 до 12%. У цілому концентрація коків та ентеробактерій знизилась до lg 3–3,5 КУО/мл і наближалась до показників у здорових осіб. Під впливом лікування поліпшились показники виявлення грибів роду *Candida*. Частота їх висівання знизилась від 62 до 8%, а кількість не досягала діагностичної концентрації – lg (2±0,6) КУО/мл.

У процесі лікування позитивно змінювалась динаміка клінічних симптомів: у всіх (100%) хворих зникли скарги на патологічні виділення, біль, поступово зменшувались печіння та свербіж, гіперемія слизової оболонки. Мікробіологічна санація збудників виявлена в 16 (89%) хворих з урогенітальним хламідіозом, у 17 (100%) жінок з уреоплазмозом, у 14 (93%) носіїв мікоплазмозу, а також у 10 (83%) жінок зі змішаною інфекцією. У разі неефективності проведеного лікування призначався повторний курс лікування з урахуванням антибіотикограми. З іншого боку, поліпшилась динаміка контамінації статевих шляхів жінок нормальною мікрофлорою, нормалізувались показники висівання умовно-патогенної мікрофлори та грибів роду *Candida*. У цілому клінічне одужання та мікробіологічна санація зареєстровані в 48 (96%) жінок.

Підсумовуючи результати оцінки запропонованого комплексу терапії жінок із хронічними запальними за-

Таблиця 2

Характеристика мікробіоценозу статевих шляхів  
в обстежених жінок

Вид мікроорганізму	Частота виявлення мікрофлори залежно від ступеня контамінації (КУО/мл), абс. число (%)	
	Ig 2-Ig 4	Ig 4, 1-Ig 6
Стафілокок епідермальний	9 (18)	16 (32)
Стафілокок сапрофітний	17 (34)	1 (2)
Стафілокок золотистий	-	6 (12)
Стрептокок фекальний	4 (8)	-
Стрептокок β-гемолітичний піогенний	4 (8)	8 (16)
Коринебактерії	4 (8)	8 (16)
Кишкова паличка	8 (16)	8 (16)
Лактобактерії	16 (32)	-
Гриби роду <i>Candida</i>	18 (36)	14 (28)

Таблиця 3

Кількісні показники висівання різних видів мікрофлори  
зі статевих шляхів жінок у динаміці лікування, КУО/мл

Мікроорганізм	До лікування	Після лікування
Стафілокок епідермальний	4,2±0,8	3,5±0,7
Стафілокок золотистий	4,1±0,8	(2±0,8)*
Стрептокок фекальний	4,8±0,9	(2,2±0,8)*
Стрептокок β-гемолітичний	4,2±0,8	-*
Коринебактерії	3,9±0,8	2,5±0,7
Кишкова паличка	4,5±0,9	3,1±0,9
Лактобактерії	3,1±0,8	3,9±1
Гриби роду <i>Candida</i>	2,8±1,2	3±1,6

Примітка: \* – різниця статистично вірогідна між показниками до та після лікування (p<0,05).

хворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмозової етіології, слід констатувати високу ефективність макролідного антибіотика Хемоміцин® та індуктора інтерферону Лавомакс® щодо елімінації патогенної мікрофлори.

**ВИСНОВКИ**

Отже, проведене нами клініко-лабораторне дослідження свідчить про високу ефективність комплексного застосування макролідного антибіотика Хемоміцин® та індуктора інтерферону Лавомакс® у лікуванні жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмозової етіології. Про це свідчить значне покращання клінічної картини захворювання, зниження, за даними клінічного та бактеріологічного аналізу, обсіменіння статевих шляхів мікрофлорою, задовільні віддалені результати лікування.

Комплексне застосування препаратів Хемоміцин® та індуктора інтерферону Лавомакс® і не справляло побічної дії, переносилось відмінно 92% хворих, рештою (8%) жінок – добре.



# ЛАВОМАКС

**МАКСИМУМ** у імунокорекції



- лікування уrogenітальних інфекцій
- лікування запальних захворювань уrogenітального тракту

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

 **НИЖФАРМ**  
ГРУППА КОМПАНІЙ STADA

Враховуючи доведену високу ефективність проти широкого спектра збудників, безпеку, а також задовільний комплаєнс комплексне застосування препаратів Хемомицин® та індуктора інтерферону Лавомакс® може використовуватись в якості терапії вибору в комплексному лікуванні жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмової етіології в системі заходів планування сім'ї як в умовах стаціонару, так і на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Проведена статистична обробка даних понад 25 тис. індивідуальних реєстраційних карт жінок, що брали участь у дослідженні, переконливо свідчить про ефективність комплексного застосування препаратів Хемомицин® та індуктора інтерферону Лавомакс®, що дозволяє рекомендувати їх до найширшого впровадження в практику.

**Клиническая и микробиологическая эффективность комплексного применения препаратов Хемомицин® и Лавомакс® в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий хламидийно-микоплазменной этиологии**  
**О.Ю. Борисюк**

Проведено клініко-лабораторне дослідження ефективності комплексного застосування макролідного антибіотика Хемомицин® та індуктора інтерферону Лавомакс® в лікуванні 50 жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями геніталій хламідійно-мікоплазмової етіології. Виявлено, що комплексне застосування вказаних препаратів свідчить про їх високу клінічну та микробиологічну ефективність, що дозволяє рекомендувати дані препарати до застосування в клінічній практиці.

**Ключевые слова:** хронические воспалительные заболевания гениталий, урогенитальный хламидиоз, микоплазмоз, макролидный антибиотик Хемомицин®, индуктор интерферона Лавомакс®.

**Clinical and microbiological efficiency of complex application of preparations of Hemomicyn® and inducer of interferon Lavomax® for treatment of women with chronic inflammatory diseases of genitals caused by mixed chlamydia trachomatis and ureaplasma urealyticum infections**  
**O.Ju. borysyuk**

Conducted clinical-laboratory research of efficiency of complex application of makrolyd antibiotic of Hemomicyn® and inducer of interferon Lavomax® (tyrolon 125 mg, tablets) in treatment 50 women of fertile age with chronic inflammatory diseases of genitals caused by mixed chlamydia trachomatis and ureaplasma urealyticum infections. Exposed, that complex application of the indicated preparations testifies to high efficiency this kind of treatment, that allows to recommend their complex application to the widest introduction in practice.

**Key words:** chronic inflammatory diseases of genitals, chlamydia trachomatis, ureaplasma urealyticum, makrolyd antibiotic of Hemomicyn®, an inducer of interferon Lavomax® (tyrolon).

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Борисюк О.Ю. Клінічна та микробиологічна ефективність комплексного застосування препаратів Хемомицин® та Гексикон® для лікування жінок фертильного віку з специфічними та неспецифічними вагінітами // Здоров'я жінки. – 2008. – № 3 (35). – С. 72–76.
2. Вплив сечостатевого хламідіозу, уреаплазмозу на репродуктивну здатність людини / Мавров Г.Л., Губенко Т.В., Бондаренко Г.М. та ін. // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 2. – С. 61–64.
3. Дудіна О.О., Жилка Н.Я., Піотрович Л.М., Лесовська С.Г. Основні результати діяльності акушерсько-гінекологічної служби України у 2003 році (ситуаційний аналіз) // Здоров'я жінки. – 2004. – № 3. – С. 9–19.
4. Кира Е.Ф. Інфекції і репродуктивне здоров'я. Клинические проявления инфекционных заболеваний влагалища, включая СТЗ // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – № 3. – С. 51–53.
5. Лікування і профілактика гострого та хронічного рецидивного вагінального кандидозу / Корнацька А.Г., Вовк І.Б., Борисюк О.Ю. та ін. // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – № 5 (34). – С. 136–140.
6. Порівняльний кількісний аналіз показників мікробіоценозу різних біологічних середовищ у жінок з вірусно-бактеріальною та бактеріальною етіологією запальних процесів геніталій / Вовк І.Б., Ревенко О.О., Борисюк О.Ю. та ін. // Здоров'я жінки. – 2005. – № 3 (23). – С. 79–82.

# Эффективность лечения урогенитального трихомониаза

**Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова**

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

Consilium Medicum. – Гинекология №4. – Том 13. – 2011.

**Предпосылки:** урогенитальный трихомониаз – одна из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

**Пациенты:** в исследование включены 84 небеременные пациентки (средний возраст 29,7±9,2 года) с трихомонадной инфекцией. **Критерии исключения из исследования:** непереносимость препаратов группы нитроимидазолов; прием антибактериальных препаратов за последний месяц; почечная и печеночная недостаточность, наличие, наряду с *T. vaginalis*, других ИППП.

**Лечение:** все пациентки, включенные в исследование, получали Трихопол® (метронидазол) по 250 мг внутрь 3 раза в день в течение 7 дней и по 500 мг интравагинально на ночь в течение 7 сут.

**Оценка результатов:** клинические и лабораторные исследования проводили через 1, 4 и 12 нед после лечения. Оценивали жалобы, объективную симптоматику и наличие неблагоприятных явлений.

**Результаты:** через 1 и 4 нед после окончания курса у 78 пациенток констатирована микробиологическая элиминация возбудителя. Остальным 6 пациенткам был проведен повторный 5-дневный курс препаратом Трихопол® по той же схеме. Контроль через 3 мес подтвердил полное клиническое и микробиологическое излечение во всех 84 случаях.

**Заключение:** комбинированное применение препарата Трихопол® в форме таблеток для приема внутрь и внутривлагалищного введения – эффективный и приемлемый метод терапии урогенитального трихомониаза у небеременных женщин.

**Ключевые слова:** урогенитальный трихомониаз, Трихопол®, метронидазол.

В России сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). По данным экспертов Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), такое же положение сохраняется во всех новых независимых государствах Восточной Европы. Как и прежде, наибольший удельный вес в структуре всех ИППП занимает трихомониаз (24,7%). Ежегодно в мире заболевают 170 млн человек, при этом распространенность трихомониаза среди сексуально активных женщин достигает 30–50%. Почти 1/3 всех визитов к врачу по поводу инфекционного вульвовагинита обусловлены инфицированием трихомонадами. Заболевание встречается повсеместно и с одинаковой частотой возникает и у мужчин, и у женщин. Важность проблемы состоит в том, что наибольшую опасность представляют посттрихомонадные осложнения. Трихомонадная инфекция может служить причиной не только бесплодия, но и различных патологий беременности, родов, послеродового периода, у новорожденного, а также детской смертности.

Возбудителем урогенитального трихомониаза является влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*) – аэротолерантный анаэроб из отряда простейших класса жгутиковых. Трихомонада – одноклеточный микроорганизм, чаще грушевидной формы, на переднем конце тела кото-

рого расположены заключенные под внешней оболочкой 4 свободных жгутика; 5-й жгутик образует край ундулирующей мембраны вдоль тела микроорганизма. За счет движений жгутиков трихомонада очень подвижна и пластична. Примечательна ее способность образовывать псевдоподии, маскирующие движения жгутиков и приводящие к медленному амёбовидному передвижению (амёбовидная форма). В такой форме трихомонады могут настолько сливаться с рельефом эпителиальных клеток, что микроскопическая диагностика становится весьма затруднительной. *Trichomonas vaginalis* паразитирует на эпителиальных клетках и способен фагоцитировать целиком или частично. Поскольку экзотоксина трихомонады не образуют, повреждение клеток «хозяина» происходит только при их непосредственном контакте.

Попадая в мочеполовой тракт, в среднем через 3–7 дней, трихомонады вызывают развитие воспаления в виде вульвовагинита и уретрита у женщин и уретрита (уретропростатита) у мужчин. Как правило, процесс изначально протекает в виде острой или подострой формы, затем через 2 мес воспалительная реакция стихает и трихомониаз переходит в хроническую форму или трихомонадоносительство.

Существенно, что трихомониаз относительно редко протекает как моноинфекция. У большинства пациентов (70–90%) *Trichomonas vaginalis* входит в состав ассоциатов микроорганизмов, наиболее часто включающих микоплазмы (47,3%), гонококки (29,1%), гарднереллы (31,4%), уреоплазмы (20,9%), хламидии (18,2%) и грибы (15,7%) [1].

Одним из факторов, обуславливающих формирование подобных ассоциатов, является способность трихомонад осуществлять незавершенный фагоцитоз различных микроорганизмов и вирусов, создавая резервуар патогенной флоры в организме и защищая ее от воздействия факторов иммунной системы и лекарственных средств [2]. В силу указанного излечение от трихомонадной инфекции приобретает особую важность, поскольку ее присутствие может стать причиной неэффективности терапии и рецидива других ИППП.

Диагностика урогенитального трихомониаза основывается на выявлении клинических признаков заболевания и обнаружении в исследуемом материале *T. vaginalis*.

Клинические проявления урогенитального трихомониаза отличаются большим разнообразием – от острых форм с ярко выраженными симптомами воспаления до мало- и асимптомного течения заболевания.

Клинические признаки трихомонадной инфекции в «классическом варианте» течения болезни достаточно патогномичны и включают: желто-зеленые пенистые выделения, зуд, дизурию, диспареунию, малиновый вид шейки матки и вагины, представляющий собой точечные геморрагии, а также симптом «клубничной» шейки матки на фоне пробы Шиллера при кольпоскопическом исследовании.

Тем не менее, диагноз не может быть поставлен исключительно на основании клинической картины по нескольким причинам: во-первых, указанные клинические



симптомы могут быть проявлением любой инфекции урогенитального тракта, во-вторых, пенистые выделения, которые можно связать с активным ростом влагалищных трихомонад, наблюдаются примерно у 12% инфицированных женщин, а характерный для трихомониаза «клубничный» симптом встречается только у 2% пациенток.

В связи с тем что клинические симптомы трихомонадной инфекции довольно часто не отражают реальной картины заболевания, необходимо использовать лабораторные методы диагностики.

В настоящее время в России и за рубежом используются следующие лабораторные методы определения *Trichomonas vaginalis*: микроскопический, культуральный и генно-диагностический.

### Микроскопия

Микроскопический метод включает 2 схемы исследования: 1-я – это определение трихомонад в нативном препарате при фазовом контрастировании; 2-я методика предполагает окрашивание препарата метиленовым синим (как вариант – раствором бриллиантового зеленого) или по Граму. Чувствительность метода микроскопии варьирует от 38 до 82%. Несмотря на то что этот метод определенно можно считать экономически наиболее целесообразным по сравнению с другими диагностическими тестами, он все-таки далеко не оптимален по степени надежности, поскольку имеет низкую чувствительность опять же относительно других методов лабораторной диагностики.

Метод выращивания трихомонад в бульонной культуре – «золотой стандарт» диагностики. Этот простой в интерпретации метод требует наличия менее чем 300–500 трихомонад в 1 мл инкулята для начала роста в культуре. Тем не менее, определенные ограничения, присущие всем культуральным методам, существуют и в этом случае.

Генно-диагностические технологии – полимеразная и лигазная цепные реакции (ПЦР и ЛЦР) – основаны на выявлении специфических молекул ДНК у большинства возбудителей ИППП, в частности у влагалищных трихомонад.

В лабораторной диагностике трихомонадной инфекции обычно используется одностадийная методика определения ДНК *T. vaginalis* из отделяемого вагины.

Однако ни один из вышеперечисленных методов не гарантирует абсолютного выявления трихомонад. Все названные методы диагностики дополняют друг друга.

Терапия урогенитальных инфекций всегда остается актуальной и обсуждаемой проблемой акушерства и гинекологии, дерматовенерологии, урологии. В отношении трихомониаза основным предметом для дискуссий является терапия микст-инфекций, а также выбор оптимального противотрепаносомного препарата [3].

Все существующие в настоящее время рекомендации, российские и международные, построены по единому принципу и предлагают как рекомендуемые схемы терапии, так и альтернативные.

По данным ВОЗ, рекомендуемыми являются схемы терапии трихомониаза метронидазолом или тинидазолом в однократной дозировке 2 г. Альтернативным является применение тех же препаратов по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней. Сходные данные представляют специалисты США, выводя метронидазол на 1-е место – 2 г однократно.

Согласно данным европейских рекомендаций, оптимальным способом лечения трихомониаза является прием метронидазола в течение 7 дней по 500 мг каждые 8 ч.

По международному опыту и данным отечественных исследователей метронидазол является препара-

том выбора для лечения урогенитального трихомониаза [4, 5].

Метронидазол синтезирован в 1959 г. на основе антибиотика азомицин из *Streptomyces*. Полное химическое название этого антибиотика –  $\alpha$ ,  $\beta$ -гидроксиэтил-2-метил-5-нитроимидазол. Особенностью нитроимидазолов является воздействие на анаэробную флору и отсутствие такового в отношении аэробной флоры и клеток-эукариотов. Цитотоксические свойства нитроимидазолов приобретают только в условиях анаэробных микроорганизмов, являющихся донорами электронов с достаточной восстановительной способностью. Метронидазол поступает в клетку диффузией и претерпевает специфическое превращение в активные нитрорадикалы в гидрогеносомах влагалищных трихомонад. Здесь нитрогруппа препарата отщепляется посредством пируват-ферродоксиносиредуктазы, в результате чего цитотоксичные нитрорадикальные ионные интермедиаты сильно повреждают нити ДНК влагалищной трихомонады. Клеточное деление и подвижность трихомонады прекращаются в течение 1 ч, а сам возбудитель, по существу активизированный метронидазол, погибает в течение примерно 8 ч.

Препарат считается экономически эффективным в силу невысокой стоимости, обладает необходимой активностью в отношении патогенных анаэробов и, кроме того, имеет благоприятные фармакокинетические и фармакодинамические свойства и незначительные побочные эффекты [4, 5].

В РФ наибольшую известность получил метронидазол под коммерческим названием Трихопол®, который используется для лечения различных инфекционно-воспалительных заболеваний более 40 лет, его эффективность и безопасность подтверждены большим количеством исследований. Трихопол® – «золотой стандарт» лечения трихомониаза и бактериального вагиноза.

В настоящее время Трихопол® – единственный в России препарат с действующим веществом метронидазол, имеющий 3 формы выпуска: таблетки по 250 мг для приема внутрь, вагинальные таблетки по 500 мг и раствор для внутривенного введения 0,5% – 100 мл.

### Исследование

В ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ было проведено исследование, целью которого явилось определение эффективности и приемлемости препарата Трихопол® с разными путями введения (пероральный и интравагинальный).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 84 пациентки с выявленной трихомонадной инфекцией, давшие согласие воздержаться от незащищенных половых контактов на протяжении всего периода лечения и последующего наблюдения для исключения повторного инфицирования.

Для постановки диагноза «трихомониаз» применялись общеклиническое и специальное гинекологическое обследование: выяснение анамнестических данных, жалоб пациентки, наружное физикальное обследование, осмотр слизистых оболочек влагалища и влагалищной части шейки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование, а также расширенная кольпоскопия (РКС). Использованы следующие лабораторные методы диагностики: микроскопическое исследование мазков из уретры, свода влагалища и канала шейки матки и генно-диагностический метод выявления трихомонад (ПЦР). Для исключения других ИППП использовались ПЦР-диагностика и посев влагалищного содержимого на неспецифическую флору.



Частота симптомов при включении в исследование

Симптом	Число случаев в группе (n=84)	
	Абс. число	%
Пенистые выделения	46	54,8
Зуд	45	53,6
Неприятный запах	31	36,9
Дизурия	28	33,3
Жжение	12	14,3
"Клубничная" шейка матки на пробе Шиллера при РКС	5	5,9
Диспареуния	2	2,4
Боль	1	1,2

Таблица 2

Частота симптомов через 1, 4 и 12 нед после окончания лечения

Симптом	Через 1 нед		Через 4 нед		Через 12 нед	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Пенистые выделения	3	3,6	3	3,6	0	0
Зуд	2	2,4	2	2,4	0	0
Неприятный запах	3	3,6	3	3,6	0	0
Дизурия	1	1,2	1	1,2	0	0
Жжение	1	1,2	1	1,2	0	0
"Клубничная" шейка матки на пробе Шиллера при РКС	4	4,8	2	2,4	0	0
Диспареуния	1	1,2	0	0	0	0
Боль	0	0	0	0	0	0

**Критериями исключения** из исследования служили: непереносимость препаратов группы нитроимидазолов; прием антибактериальных препаратов за 1 мес до обращения; почечная и печеночная недостаточность. Также не включались в исследование пациентки, у которых наряду с *T. vaginalis* были диагностированы и другие ИППП.

Всем пациенткам исследуемой группы после клинико-лабораторной верификации диагноза был назначен Трихопол® по схеме: 250 мг – 3 раза в сутки перорально и 500 мг – на ночь интравагинально в течение 7 дней.

Все пациентки находились под наблюдением, контрольные клинические лабораторные исследования проводились через 1, 4 и 12 нед после окончания терапии.

Критериями излеченности считались: отсутствие возбудителя при исследовании выделений из уретры и влагалища; благоприятные результаты клинического и лабораторного исследований в течение 2–3 менструальных циклов; отсутствие клинических проявлений заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил 29,7±9,2 года.

Клинически выраженность симптомов варьировала (табл. 1). Лабораторными методами диагностики у всех пациенток была выявлена трихомонадная инфекция.

Серьезных побочных эффектов на фоне назначенной терапии ни у кого не наблюдалось, что позволило успешно завершить курс лечения.

Через 1 нед после окончания лечения у 78 пациенток при лабораторных исследованиях отсутствовал возбудитель, т.е. микробиологическая эффективность составила 92,8%.

У 8 женщин наблюдалось клиническое улучшение, но некоторые симптомы сохранялись (табл. 2). Клиническая эффективность через 1 нед после окончания терапии составила 90,4%.

Через 4 нед после окончания терапии изменений в лабораторных анализах не наблюдалось, а клинически – у 2 пациенток при проведении РКС исчез симптом «клубничной» шейки матки.

На данном этапе по результатам микроскопии и ПЦР-диагностики 6 пациенткам был назначен повторный курс лечения на 5 дней (по той же схеме).

Через 3 мес все данные обследования соответствовали критериям излеченности, т.е. и микробиологическая, и клиническая эффективность комбинированного применения Трихопола® (перорально и интравагинально) после 2 курсов терапии составила 100% (после 1-го курса – 92,8%).

Данное исследование свидетельствует о том, что комбинированное применение препарата Трихопол®, выпускающегося в форме таблеток для перорального приема и таблеток для внутривлагалищного введения является эффективным и приемлемым методом терапии урогенитального трихомониаза. При верификации диагноза урогенитального трихомониаза целесообразно безотлагательное назначение адекватной терапии во избежание персистенции инфекции, рецидивов заболевания и посттрихомонадных осложнений.

## Efficiency of treatment of urogenital trichomoniasis E.A. Mezhevina, P.R. Abakarova

Background: Urogenital trichomoniasis is one of the most common sexually transmitted diseases.

Patients: Eighty four nonpregnant outpatients with a diagnosis of urogenital trichomoniasis were enrolled into this study. Mean age

was 29,7±9,2 yr. Exclusion criteria: intolerance of nitroimidazole compounds, use of antibacterial agents within one month prior to the study; renal and/or hepatic insufficiency, mixed infections involving other than *T. vaginalis* agents of sexually transmitted diseases.

Therapy: All patients were administered Trichopol® (metronidazole) 250 mg t.i.d. orally for seven days and 500 mg intravaginally for seven nights.

Main outcome measures: Clinical and microbiologic follow-up evaluations were scheduled for 1, 4, and 12 weeks posttreatment. Patients were also interviewed for remaining signs and symptoms and adverse events.

Results: Bacteriological elimination was achieved in 78 patients following the results of evaluations at one and four weeks posttreatment. In six patients failing to achieve bacteriological elimination the initial treatment was prolonged for 5 additional days. Three months posttreatment clinical success and bacteriological elimination were achieved in all 84 patients.

Conclusions: Combination of oral and intravaginal administration of Trichopol® appears to be an effective and safe treatment of symptomatic urogenital trichomoniasis in nonpregnant women.

**Key words:** urogenital trichomoniasis, Trichopol, metronidazole.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Межевитинова Е.А. Трихомонадный вульвовагинит: клиника, диагностика и лечение. *Cons. Med.*, 2004; 7: 482–8.

2. Баткаев Э.Л., Рюмин Д.В. Эффективность использования вакцины СолкоТриховак в лечении урогенитального трихомониаза у женщин и мужчин (клинико-лабораторное исследование). *РМЖ*, 2002; 2: 68–73.

3. Фадеева А.А., Ломоносов К.М. Выбор оптимального препарата для терапии трихомониаза. *РМЖ*, 2004; 12 (4).

4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной терапии. *Гинекология*, 2006; 2 (8).

5. Lcfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *ClinInfect Dis* 2010; 50 (Suppl. 1): S16–23.

6. Schmid GP, Narcisi EM, Mosure D et al. Prevalence of metronidazole resistant *Trichomonas vaginalis* in a

gynecology clinic. *J Reprod Med* 2001; 46: 545–9.

7. DuBouchet L, McGregor JA, Ismail M et al. A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* vaginitis. *SexTransmDis* 1998; 25: 176–9.

8. Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения. *ИППП*, 2001; 6: 14–7.

9. Wood S, Kennedy CM, Galask RP. Prolonged vaginal and oral metronidazole for refractory *Trichomonas vaginalis*: a case report. *J Reprod Med* 2007; 52 (11): 1057–8.

10. Анкирская А.С., Уварова Е.В., Королева Т.Е., Латыпова Н.Х. Сравнительная оценка результатов комбинированного лечения препаратом Трихопол® бактериального вагиноза до и после менархе. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2007; 4: 72–5.

# Преграavidарная подготовка женщин с синдромом потери плода и герпесвирусной инфекцией

**В.И. Линников**

Одесский национальный медицинский университет

Целью исследования было изучение влияния комплексно-го применения медикаментозной и иммуномодулирующей терапии в преграavidарной подготовке к планируемой беременности женщин с синдромом потери плода и антифосфолипидным синдромом, обусловленным герпесвирусной инфекцией. Установлено, что при применении иммуномодулятора рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2β – Альфарекина® у пациенток нормализовался иммунный и интерфероновый статус с четкой тенденцией к увеличению относительного содержания Т-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса за счет увеличения Т-хелперов, что позволило гестационному процессу проходить в оптимально благоприятных условиях.

**Ключевые слова:** синдром потери плода, антифосфолипидный синдром, герпесвирусная инфекция, иммуномодулятор Альфарекин®.

**Актуальность.** Одной из современных тенденций клинической медицины является изменение спектра и характера инфекционных заболеваний, существенное увеличение доли оппортунистических инфекций, развитие которых возможно лишь в условиях иммунодефицита [6, 11]. Среди них важное место принадлежит герпесвирусам, инфицированность которыми среди взрослых и детей возрастает из года в год. Очевидно поэтому Европейским региональным бюро ВОЗ герпетическая и цитомегаловирусная инфекции отнесены в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [6].

Герпесвирусы – одни из основных возбудителей внутриутробной и перинатальной инфекций. Исследования последних лет убедительно доказали связь герпетической и цитомегаловирусной инфекций с синдромом потери плода (неразвивающейся беременностью, самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, хронической фетоплацентарной недостаточностью – ФПН, а также антенатальной гибелью и пороками развития плода). При герпесвирусном инфицировании ФПН развивается вследствие непосредственного поражения вирусами эндотелия сосудов, развития тромбофилического состояния и антифосфолипидного синдрома (АФС). Признаками повреждения эндотелия служат выявляемые у беременных маркеры тромбофилии и антифосфолипидные антитела (АФА). На частоту развития АФС влияет тяжесть течения герпесвирусной инфекции: при тяжелом течении инфекции АФС развивается в 60–65% случаев [4].

К главным биологическим и патогенетическим особенностям герпесвирусов относятся их пожизненное персистирование в организме хоть однажды инфицированного ими человека, сильнейшая зависимость течения хронического инфекционного процесса от состояния иммунитета вирусносителя и склонность к рецидивированию.

Пожизненное персистирование герпесвирусов в организме инфицированного человека обусловлено их уникальной способностью инкорпорировать свои ДНК в нейроны регионарных (по отношению к внешней локализации ин-

фекции) ганглиев чувствительных нервов периферической нервной системы. Этот «изящный» способ сохранения паразитического генома в организме человека приводит к тому, что во внецидальный период герпетической инфекции иммунная система, которая всегда распознает только циркулирующие в организме биологически чужеродные антигены и не имеет доступа во внутриклеточные пространства, «не видит» ДНК герпесвирусов и не реагирует на них.

Однако подчиняясь своему, строго индивидуальному для каждого типа и штамма вируса биологическому ритму или под влиянием внешних причин, время от времени герпесвирусы начинают репродуцироваться, попадают в лимфо- и гемоциркуляцию, входят в контакт с восприимчивыми механизмами иммунной системы, и тогда иммунная система отвечает на этот биологический вызов стандартным иммунным ответом: вырабатываются интерфероны, специфические противогерпетические антитела, цитокины и т. д. Биологическая эволюция герпесвирусов дала им феноменальную способность в фазе активной репродукции вырабатывать белки, которые блокируют рецепторы лимфоцитов, координирующих и направляющих иммунный ответ, что при некоторых обстоятельствах приводит к отсрочке и хаотичности противогерпетического иммунного ответа. Такими обстоятельствами прежде всего являются биологические особенности штамма герпесвируса (вирулентность, цитопатогенность и пр.) и противогерпетический иммунный статус человека. При этом надо иметь в виду, что иммунный статус – сила, темп и полнота иммунного ответа на герпесвирусы – у каждого человека индивидуальный и генетически детерминированный. Сочетание этих обстоятельств во многом и определяет «герпетический катанез» каждого индивидуума.

Нарушение экологии, ускорение ритма жизни, рост стрессовых ситуаций и ятрогении в современных условиях, безусловно, приводят к увеличению частоты иммунодефицитных состояний. Классической «моделью» физиологической иммуносупрессии является беременность. Поэтому сочетание инфекции и беременности особенно неблагоприятно. Легкая или даже бессимптомная инфекция у беременной может привести к тяжелым поражениям плода, вплоть до прекращения его развития, а также к значительным постнатальным осложнениям – от нарушения постнатальной адаптации до инвалидизации ребенка [3].

Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременной очагов инфекции служит фактором риска для развития различных патологических состояний плода и новорожденного. Значимость проблемы внутриутробных инфекций определяется тем, что они отрицательно влияют на протекание беременности, родов, послеродового периода и являются причиной перинатальной патологии: инфекционных заболеваний плода, пороков развития, гипотрофии [2, 7].

Среди причин физиологической иммуносупрессии первое место занимает беременность. В период гестации создаются реальные условия для реактивации инфекции, что связано с особенностями функционирования иммунной систе-

мы. Для снижения риска отторжения наполовину генетически чужеродного плода у матери изменяются функции Т-системы иммунитета, трофобласт плаценты вырабатывает местные иммунодепрессанты, уменьшается количество антигенов гистосовместимости 1-го и 2-го классов, что в совокупности создает состояние физиологической иммуносупрессии [8].

Способы лечения герпесвирусной инфекции и приобретенной тромбофилии при АФС у беременных ограничены. При наличии рецидивирующей вирусной инфекции в условиях иммуносупрессии назначение глюкокортикоидов противопоказано, т. к. приводит к усилению репликации вируса простого герпеса и, как следствие, к активации АФС [7]. Поэтому препаратами выбора у беременных с ВПГ и АФС являются антикоагулянты, позволяющие стабилизировать параметры гемостаза без отрицательного влияния на иммунную систему. Специфические противовирусные препараты (ацикловир и его аналоги) применяются в основном местно, для снижения тяжести локальных симптомов. Вопрос о возможности их системного применения дискутируется из-за отсутствия четких данных об их влиянии на плод [9, 12]. При решении вопроса о назначении химиотерапии (ацикловир и его аналоги) в периоды беременности и лактации следует оценивать соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода и новорожденного.

В связи с этим у беременных широко используется иммунокорректирующая терапия, являющаяся компонентом лечебных мероприятий при вирусных и бактериальных инфекциях. Целесообразность ее применения обуславливается наличием изменений в иммунном статусе беременных с инфекционной патологией. Среди большого числа используемых в клинической практике лекарственных средств препараты, влияющие на иммунную систему, занимают особое место. Иммуномодулирующая терапия в настоящее время приобретает все большее значение в комплексной терапии большинства патологических процессов [13]. Однако в литературе имеются разноречивые данные о схемах и сроках беременности, при которых необходимо проводить вышеуказанное лечение, а также о его влиянии на течение и исход беременности, состоянии иммунной системы и внутриутробную заболеваемость.

С учетом вышеизложенного нам кажется актуальным изучение течения беременности при прегравидарной подготовке к планируемой беременности в комплексе применения препаратов, нормализующих систему гемостаза, и иммуномодуляторов.

**Цель работы** – изучить влияние комплексного применения медикаментозной и иммуномодулирующей терапии в прегравидарной подготовке к планируемой беременности и гестации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ исходной клинической характеристики, особенностей течения беременности и родов, состояния плодов и новорожденных у 95 женщин с АФС и синдромом потери плода, у которых в анамнезе было от 3 до 7 потерь беременности на фоне рецидивирующей герпесвирусной инфекции с частотой рецидива заболевания от 4 до 8 раз в год. В зависимости от проводимой терапии пациентки были разделены на 2 группы. Группа I (n=42, частота рецидивов 0,68 раза в месяц) – пациентки получали комплексную терапию иммуномодулятором, антикоагулянтную, антиагрегантную и антиоксидантную терапию. Группа II (n=53, частота рецидивов 0,58 раза в месяц) – на фоне прегравидарной подготовки, включающий нормализацию системы гемостаза и общеукрепляющую терапию, иммуномодулирующей терапии

женщины не получали. Контрольную группу составили 30 пациенток с физиологическим течением беременности, у которых была исключена инфекция.

Проводились общеклинические методы исследования, микробиологическое выделение и идентификация микроорганизмов, молекулярно-биологическое изучение бактерий и вирусов (полимеразная цепная реакция, ДНК-гибридизация), определение наличия в крови специфических антител классов IgG («анамнестических») и IgM («острых») к ВПГ, ультразвуковая фето- и плацентометрия, доплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока, кардиотокография. Исследовались иммунный и интерфероновый статусы до и после иммуномодулирующей терапии. Диагностика тромбофилического состояния крови включала выявление растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), молекулярных маркеров тромбофилии – ТАТ (фрагментов тромбин-антитромбин), F1+2 (фрагментов протромбина), D-димера (полимеризация фибрина). Все последы родившихся детей были направлены на морфологическое исследование. При этом применялись следующие методы: макроскопический, морфометрический, гистологический, гистохимический и иммуногистохимический.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациенток в крови были выявлены специфические антитела к ВПГ. При субпопуляционном анализе лимфоцитов периферической крови до назначения иммуномодулирующей терапии у женщин отмечались статистически достоверные отличия в относительном содержании Т-хелперов (CD4+) и В-клеток (CD19+) по сравнению с их содержанием у здоровых женщин. Для беременных с герпесвирусной инфекцией характерно снижение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3+) за счет значительного снижения Т-хелперов (CD4+) и увеличения содержания В-лимфоцитов. Также отмечается незначительное снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+ / CD8+) по отношению к контролю.

Кроме того, у беременных выявлено интерферондефицитное состояние, проявляющееся в повышении уровня сывороточного интерферона и снижении продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов клетками крови.

По содержанию основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови достоверных различий в их концентрации по сравнению с лабораторными стандартами не выявлено.

Наши исследования согласуются с данными Г.Т. Сухих и соавторов [7], указывающих на то, что у больных с герпесвирусной инфекцией имеется иммунодефицитное состояние, сопровождающееся угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также нарушением регуляторных взаимоотношений в иммунной системе.

В I группе при подготовке к зачатию применялась профилактическая комплексная антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины под контролем маркеров тромбофилии), фолиевая кислота, ацетилсалициловая кислота (80–100 мг), антиоксиданты (витамины Е, витамины группы В, омега-3, эпадол) и по 2 млн МЕ внутримышечно рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2 $\beta$  – Альфарекина® 3 раза в неделю в течение 1 мес. Альфарекин® обладает иммуномодулирующей и противовирусной биологической активностью. Механизм действия основан на том, что интерферон, связываясь с соответствующими рецепторами клеток организма, индуцирует комплекс внутриклеточных механизмов, что приводит к появлению ферментов, которые предотвращают репликацию вирусов, усиливают фагоцитарную активность мак-



Иммунный статус женщин с герпесвирусной инфекцией в III триместре беременности до и после курса терапии Альфарекином®

Показатель	Контроль	До лечения	После лечения
CD3+ (зрелые Т-клетки),%	63,8±1,7	51,9±1,2*	68,1±1,2**
CD4+ (Т-хелперы/индукторы),%	41,8±1,3	33,9±0,8*	49,5±1,2**
CD8+ (Т-супрессоры),%	22,1±1,1	20,7±0,8	24,2±1,1
CD4+ / CD8+	1,8±0,2	1,6±0,2*	2,2±0,2**
CD16+ (естественные киллеры),%	15,3±1,6	14,4±1,1	16,4±1,1
CD19+ (В-клетки),%	10,5±0,8	14,1±0,8	12,9±0,8
IgA, мг%	209,1±16,6	184,1±19,1	190,3±15,6
IgM, мг%	198,9±22,3	211,5±19,9	224,4±19,3
IgG, мг%	1116±167,8	1011,6±175,2	1199,4±175,4

Примечания: \* – достоверное различие по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверное различие показателей до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

Интерфероновый статус женщин с герпесвирусной инфекцией в III триместре беременности до и после курса терапии Альфарекином®

Показатель	Контроль	До лечения	После лечения
Сывороточный интерферон (ЕД/мл)	4,8±0,6	16,5±6*	5,9±0,6**
α-Интерферон (ЕД/мл)	74,4± 4,8	23,9±2,1*	77,4±4,7**
γ-Интерферон (ЕД/мл)	24,9± 2,8	6,7±1,5*	31,7±3,9**

Примечания: \* – достоверное различие по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверное различие показателей до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

рофагов, специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням.

Во II группе профилактическую антикоагулянтную, антиагрегантную, антиоксидантную терапию начинали в I триместре гестации.

После проведенной терапии в I группе пациенток нормализовались показатели иммунного статуса – отмечалась четкая тенденция к увеличению относительного содержания Т-лимфоцитов (CD4+) и иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), за счет увеличения Т-хелперов (CD4+) и интерферонового статуса – снижались уровень сывороточного интерферона и повышалась интерфероновая реакция лейкоцитов – α- и γ-интерферон.

Показатели иммунного и интерферонового статусов до и после иммунокорректирующей терапии в III триместре беременности представлены в табл. 1 и 2.

После проведенной прегравидарной подготовки Альфарекином® в I группе беременных гестационный процесс протекал благоприятно. Наблюдалось исчезновение всех определяемых маркеров тромбофилии в 100% наблюдений, увеличение активности АТ III на 10,5% ( $p < 0,05$ ), протейна С – на 12,8% ( $p < 0,05$ ) в III триместре по сравнению с I триместром. В результате все 42 беременности завершились рождением 44 здоровых детей (в двух случаях двойни). При этом ни в одном случае не было тяжелого гестоза, фетоплацентарной недостаточности и отслойки нормально расположенной плаценты. Кроме того, не выявлено тромботических и геморрагических осложнений.

Во II группе беременность протекала менее благоприятно: требовались более высокие дозы НМГ и длительные курсы антикоагулянтной терапии для снижения уровней маркеров тромбофилии. Клиническое течение отмечалось угрозой прерывания беременности у 5 беременных, нарушением маточно-плацентарного кровообращения с необходимостью назначения курсов терапии Актовегином 12 беременным. Частота преждевременных родов составила 13,2% (7 случаев), кесаревых сечений – 22,6% (12 случаев), что связано с исходным не-

благоприятным фоном и частотой осложнений гестационного периода у этих пациенток. Наиболее часто встречающимся осложнением родового акта явилось несвоевременное излитие околоплодных вод – 26,4% (14 случаев). Это подтверждает исследование G.W. Raborn, M.G.A. Grace [14], которые считают, что трансмуральный некроз плодных оболочек и воспалительные изменения в них способствуют разрыву плодного пузыря и преждевременному излитию околоплодных вод.

При изучении особенностей герпетической инфекции у беременных I и II групп было также отмечено, что частота рецидивов заболевания снизилась в I группе до 0,24 раза в месяц, во II группе частота оставалась почти на прежнем уровне – 0,48 раза в месяц. Снижение рецидивов в I группе можно объяснить прежде всего тем, что интерферон, связываясь с рецепторами клеток организма, предотвращает репликацию вирусов, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов и специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням.

## ВЫВОДЫ

Применение своевременной адекватной и комплексной иммуномодулирующей терапии рекомбинантным человеческим интерфероном – Альфарекин® приводит к нормализации показателей иммунного и интерферонового статусов у беременных с герпесвирусной инфекцией, позволяет снизить частоту осложнений гестационного процесса, повышает эффективность комплексного лечения хронической плацентарной недостаточности, улучшает прогноз для плода и новорожденного. Патогенетически оправданным является начало антикоагулянтной и противовирусной терапии при диагностировании приобретенной тромбофилии при АФС еще на этапе подготовки к беременности для обеспечения нормальных процессов имплантации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации, что в дальнейшем и определяет нормальное течение беременности, исключает тромбоэмболические осложнения в послеродовой период.

### Прегравідарна підготовка жінок із синдромом втрати плода та герпесвірусною інфекцією

**В.І. Лінніков**

Метою дослідження було вивчення впливу комплексного застосування медикаментозної та імуномодуючої терапії в прегравідарній підготовці до запланованої вагітності жінок із синдромом втрати плода та антифосфоліпідним синдромом, який зумовлений наявністю в них герпесвірусної інфекції. Встановлено, що в разі застосування імуномодулятора рекомбінантного інтерферону людини альфа-2β – Альфарекіну® у пацієнок нормалізувався імунний та інтерфероновий статус з чіткою тенденцією до збільшення відносного вмісту Т-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу за рахунок збільшення Т-хелперів, що дозволило гестаційному процесу перебігати в оптимально сприятливих умовах.

**Ключові слова:** синдром втрати плода, антифосфоліпідний синдром, герпесвірусна інфекція, імуномодулятор Альфарекін®.

### Pregravidar preparation of women with syndrome of loss of a fetus and herperviral infection

**V.I. Linnikov**

The aim was to study the effect of combined use of medication and immunotherapy in preparation for the planned pregravidar pregnant women with syndrome of loss of a fetus and antiphospholipid syndrome, caused by herpesvirus infection. It is established that the application of immunorecombinant human interferon alpha-2β-Alpharekin®, patients normalize the immune and interferon status with a clear upward trend in the relative content of T-lymphocytes and immunoregulatory index due to the increase of T-helper cells, which allowed the gestational process takes place in best supportive conditions.

**Key words:** syndrome of loss of a fetus, herperviral infection, antiphospholipid syndrome, immunomodulator Alpharekin®.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. – М., 2004. – С. 5–7.
2. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: Рук. для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова. – СПб.: СпецЛит., 2006. – С. 303–306.
3. Кулаков В.И. Генитальный герпес в акушерской практике: информ. письмо / В.И. Кулаков, В.Н. Серов [и др.]. – М., 2001. – С. 24.
4. Макацария А.Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина. – М., 2002. – С. 24–31.
5. Сафронова М.М. Значение герпесвирусной инфекции в патологии нижнего отдела гениталий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003. – С. 40.
6. Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций // Педиатрия. – 1997. – № 5. – С. 34–35.
7. Сухих Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков. – Н. Новгород; М.: НЦАГиП РА, 1997. – С. 56–61.
8. Тищенко М.С. Лечение больных герпетической инфекцией / М.С. Тищенко, М.Ю. Серебряков // Terra Medica Nova. – 2006. – № 4. – С. 40–44.
9. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 46–48.
10. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: Практ. руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб.: Элби, 2002. – С. 351–356.
11. Coen L. Antitherpesvirus drugs, a promising spectrum of new drugs and drug target / L. Coen, P.A. Schaffer // Reviews. – 2003, April. – Vol. 2. – P. 278–288.
12. Kimberlin D.W. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood // Semin Pediat Infect Dis. – 2005. – Vol. 16, N 4. – P. 271–275.
13. Peretti S. Immunomodulatory effects of HSV-2 infection on immature / S. Peretti, G. Shaw, J. Blanchard // Blood. – 2005. – Vol. 106, N 4. – P. 1305–1313.
14. Raborn G.W. Recurrent herpes simplex labialis, selected therapeutic options / G.W. Raborn, M.G.A. Grace // J. Can. Dental Association. – 2003, Sept. – Vol. 69, N 8. – P. 498–502.

Alpharekin®  
**АЛЬФАРЕКИН®**  
рекомбинантный интерферон альфа-2b

**НОВОЕ КАЧЕСТВО  
ДОБАВЛЯЕТ УВЕРЕННОСТИ  
ОПРАВДЫВАЕТ ОЖИДАНИЯ**

**Альфарекин® – эффективный рекомбинантный интерферон альфа-2b для применения в комплексном лечении:**

- ⊗ Генитального герпеса
- ⊗ Хламидиоза
- ⊗ Уреаплазмоза и микоплазмоза
- ⊗ Папилломавирусной инфекции
- ⊗ Микст - инфекции



# Вплив гострих форм герпесвірусних інфекцій на перебіг вагітності, пологів і неонатального періоду та ефективність його корекції

О.В. Усачова

Запорізький державний медичний університет

На тлі проведеного аналізу перебігу вагітності, пологів та неонатального періоду 79 пацієнток, серед яких 56 під час вагітності мали гострі форми герпесвірусних інфекцій, показаний патологічний вплив персистуючих вірусів та можливість його корекції комбінованою терапією специфічними імуноглобулінами і хофітолом.

**Ключові слова:** герпесвіруси 1-го, 2-го типів, цитомегаловіруси, гострі форми, вагітність, пологи, новонароджені, лікування, морфологічні зміни плаценти.

Цитомегаловірус (ЦМВ) та герпесвіруси 1-го, 2-го типів (ГВ 1/2) належать до найбільш поширених персистуючих збудників інфекцій людини. Противірусні антитіла до ЦМВ можна виявити в 50–90% жінок, а в 3,5–20% практично здорових вагітних ЦМВ виділяється з каналу шийки матки [1, 2]. У США ЦМВ уражає 50–80% дорослих і є вірусом, який найчастіше передається плоду [3]. Дані літератури свідчать про те, що близько 80% дорослого населення інфіковано ГВ 1-го типу, а ГВ 2-го типу інфіковано 10% жінок та 15% чоловіків [3, 4]. ГВ зможе призвести до тяжкої хвороби під час вагітності та бути пов'язаний із трансплацентарною передачею до плода. Наслідками такої вагітності можуть бути аборт, мертвонародження та вроджені вади. Неонатальна герпетична інфекція хоча і є рідкісною, але руйнівною хворобою для плода й новонародженого. За відсутності специфічної противірусної терапії летальність у разі генералізованих форм інфекцій, зумовлених ГВ 1/2, у новонароджених становить 80–90%, при ізольованих ураженнях ЦНС – 50%. Серед дітей, які хворіли і залишилися живими, тяжка інвалідність спостерігається в 50% [5, 6].

З інфікуванням ЦМВ та іншими ГВ, хронічним перебігом цих інфекцій або їх реактивацією і реінфекцією пов'язують патологічний перебіг вагітності, пологів та неонатального періоду, що зумовлено ураженням як окремих структур плаценти, так і самого плода [7, 8]. Спостерігаються асоціації між герпесвірусними інфекціями під час вагітності та ускладненням її перебігом, які включають передчасні пологи та низьку масу тіла новонародженого. У вагітних із рецидивним перебігом ЦМВ та звичайного герпесу виявляють більш високу поширеність тяжкого гестозу в І триместрі (нудота та блювання), плацентарні порушення, проте низьку поширеність преєклампсії [9].

Докладно вивчені особливості перебігу неонатального періоду в інфікованих ГВ дітей. Так, у новонароджених внутрішньоутробне інфікування ГВ 1/2 характеризується ураженням шкіри, очей та неврологічними ураженнями. Вроджені вади серця, тяжка тривала жовтяниця, коагулопатія також є частими проявами раннього інфікування плода цими вірусами [4, 5].

Як правило, в основі патологічних станів плода і новонародженого лежать зміни у функціонуванні плаценти з формуванням гострої чи хронічної фетоплацентарної дисфункції. У разі інфікування ЦМВ та іншими ГВ у період вагітності частіше реєструються сонографічні ознаки фетоплацентарної дисфункції (багатоводдя, патологія плаценти,

загроза викидня тощо) та прояви внутрішньоутробного ураження плода (затримка розвитку, пілоектазія, гідроцефалія тощо) [10].

Профілактичні заходи щодо вагітних із гострими формами герпесвірусних інфекцій обмежені потенційною токсичністю, тератогенністю та низькою ефективністю противірусних хіміопрепаратів. У той же час якщо кесарів розтин і зменшує інтранатальну передачу ГВ 1/2, проте може збільшити материнську захворюваність та летальність, і тому рекомендується лише у випадках зареєстрованої первинної інфекції чи візуальних генітальних уражень вірусом [5, 8].

Одним з методів впливу на частоту перинатальної трансмісії ГВ і відповідно перебіг вагітності і пологів є своєчасне призначення специфічного імуноглобуліну [1, 11], а також речовин, що покращують бар'єрну і трофічну функції плаценти [12]. Отже, вивчення ефективності відповідних профілактичних заходів тяжкого перебігу гострих форм герпесвірусних інфекцій у вагітних та інфікування плода є актуальним і на сьогодні.

**Мета роботи** – проведення порівняльного аналізу перебігу вагітності, пологів та неонатального періоду інфікованих ГВ 1/2 та ЦМВ залежно від фази персистуючої хвороби (гостра чи латентна) та проведеної комбінованої терапії специфічними імуноглобулінами і хофітолом як засобами корекції фетоплацентарної дисфункції за рахунок цитопротективної та антиоксидантної дії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проаналізовано медичну документацію 79 вагітних, які спостерігалися в медичних закладах м. Запоріжжя і вагітність яких завершилася пологамі. Усі жінки були клініко-лабораторно обстежені згідно з протоколами спостереження вагітних; було троєкратно проведено ультразвукове дослідження (УЗД) плода і фетоплацентарного комплексу. У крові всіх вагітних за допомогою імунферментного аналізу (ІФА) визначали рівні специфічних до ЦМВ та ГВ 1/2 імуноглобулінів класу G (IgG) та наявність специфічних IgM. За необхідності специфічне імунологічне дослідження проводилося повторно під час вагітності. Біологічний матеріал (кров, сеча, слина) досліджувався методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність ДНК ГВ.

За результатами специфічного імунологічного дослідження у 56 жінок було встановлено наявність гострої форми герпесвірусних захворювань, що вивчалися. Із них 35 вагітних під час спостереження були консультовані інфекціоністом, їм встановлено відповідний діагноз і в II триместрі вагітності проведено лікування специфічним імуноглобуліном для внутрішньом'язового введення та хофітолом. Препарати призначалися відповідно до інструкції для застосування. Жінки, які отримували комбіновану терапію, – це I група спостереження. У 27 вагітних цієї групи діагностовано реактивацію хронічної цитомегаловірусної інфекції (77,1%), у 5 – герпесвірусної 1-го і 2-го типів (14,3%) і у 3 – первинне інфікування ЦМВ (8,6%).



Таблиця 1

Клінічна характеристика перебігу вагітності на тлі гострих форм герпесвірусних інфекцій

Групи	Загроза переривання вагітності		Повторні ГРЗ		Пієлонефрит		Герпес лабіаліс		Генітальний герпес		Без патологічних клінічних ознак	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Гострі форми без лікування (II група)	4	19	6	28,6	3	14,3	2	9,5	3	14,3	3	14,3*
Гострі форми з лікуванням (I група)	5	14,3	8	22,5	4	11,4	3	8,5	3	8,5	11	34,4*
Контрольна група	2	8,7	4	17,4	1	4,3	0	0	0	0	16	69,6

Примітка: \* –  $p < 0,05$  щодо вагітних контрольної групи.

Таблиця 2

Частота реєстрації ультразвукових ознак материнсько-плодової інфекції (МПІ)

Групи	Наявні ознаки МПІ		Відсутні ознаки МПІ	
	п	%	п	%
Гострі форми герпесвірусної інфекції без лікування (19-22 тиж), n=21	10*	47,6	11*	52,6
Гострі форми герпесвірусної інфекції без лікування (30-32 тиж), n=17	14* **	82,4	3* **	17,6
Гострі форми герпесвірусної інфекції з лікуванням (19-22 тиж), n=35	19*	54,3	16*	45,7
Гострі форми герпесвірусної інфекції з лікуванням (30-32 тиж), n=24	10**	41,6	14**	58,4
Контроль (серонегат+анамнест.), n=23	6	26,1	17	73,9

Примітки: \* –  $p < 0,05$  щодо вагітних контрольної групи; \*\* –  $p < 0,05$  щодо жінок іншої групи спостереження, обстежених на відповідному терміні вагітності.

До II групи спостереження включено 21 вагітну з гострою формою герпесвірусної інфекції, що до інфекціоніста не направлялися і комбінованого лікування не отримували. За нозологічною структурою ця група представлена так: 16 – із реактивацією хронічної ЦМВ інфекції (76,1%), 4 – герпесвірусної 1-го і 2-го типів (19%) і 1 – з первинним інфікуванням ЦМВ (4,9%).

У 23 пацієнток у крові були відсутні маркери гострого первинного або рецидивного перебігу герпесвірусних захворювань – з них сформовано контрольну групу. Із них 12 були серонегативними до ЦМВ та ГВ 1/2, а в 11 інфікованих був латентний перебіг хвороби.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTIKA 6.1 (SNANSOFT). Більшість показників, статистичний аналіз яких проводився, не мали нормального розподілу, тому під час оброблення результатів використовували методи непараметричної статистики. Достовірність різниць відносних величин оцінювали за допомогою розрахунку критерію Хи-квадрат Пірсона з використанням таблиць 2x2. Статистично вірогідною вважали різницю, якщо  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі нами проаналізовано клінічні особливості перебігу вагітності в групах спостереження (табл. 1). Як видно з даних табл. 1. I та II група практично не відрізнялися між собою за частотою основних патологічних клінічних синдромів, які спостерігалися впродовж вагітності, проте достовірно відрізнялися від контролю. Так, в обох основних клінічних групах переважна більшість жінок на тлі вагітності мала прояви гострих інфекційних захворювань, серед яких домінували респіраторні ураження та шкіряні прояви герпетичної інфекції 1-го і 2-го типів. Також на фоні гострого перебігу ЦМВ і ГВ 1/2 частіше реєструвалися ознаки загрози передчасного переривання вагітності.

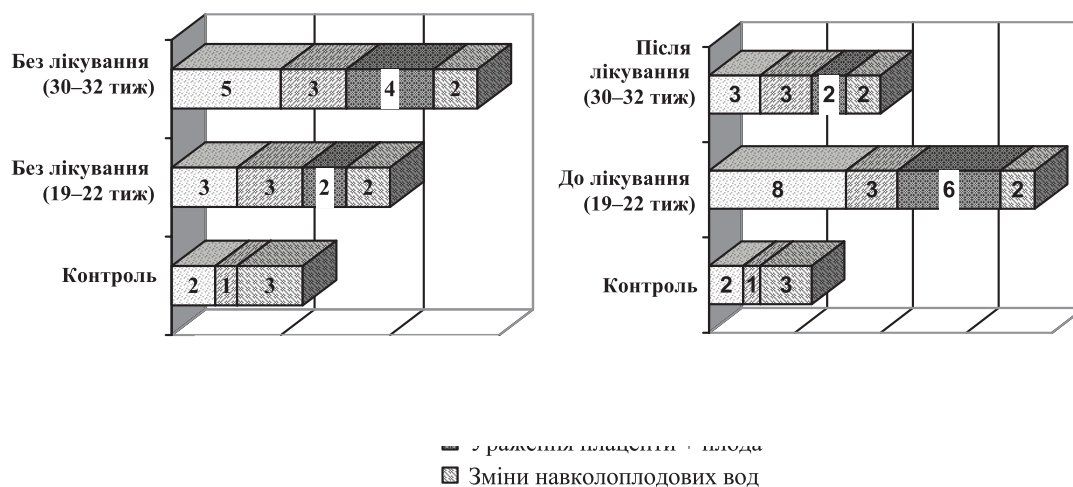
Дані УЗД плода та фетоплацентарного комплексу було проаналізовано в динаміці вагітності, а саме: на 19–22-му та 30–32-му тижні і співставлено з результатами відповідного обстеження групи контролю (табл. 2).

Проведений аналіз показав, що в обох групах вагітних, які перенесли гострі форми герпесвірусних інфекцій, при УЗД у II триместрі ознаки МПІ виявлялися більш ніж у 2 рази частіше, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Проте після проведеного комплексного лікування, яке переважно призначалося після 20-го тижня вагітності, частота відповідних патологічних ознак суттєво знижувалася і вже достовірно не відрізнялася від контрольної групи. Повторне УЗД жінок, які не отримували відповідної терапії (на 30–32-му тижні), продемонструвало зростання кількості пацієнток з позитивними даними щодо МПІ (з 47,6 до 82,4%;  $p < 0,05$ ).

Різниця і структура ультразвукових маркерів ураження плода та фетоплацентарного комплексу пацієнток з гострими формами герпесвірусних інфекцій залежно від проведення їм комбінованої терапії (рис. 1). Так, у групі вагітних, яким на тлі гострого вірусного процесу не вводили специфічний імуноглобулін та не призначали хофітол, у динаміці спостереження прогресивно збільшувалася як частота сонографічних ознак МПІ, так і їх тяжкість із поступовим залученням у патологічний процес не лише структур плаценти, але й плода (з 5 у II триместрі до 8 в III). Проте майже в половині пацієнток, які в II триместрі мали УЗ-ознаки ураження плода, на тлі комбінованої терапії відбувалася їх регресія (з 9 у II триместрі до 5 в III).

На підставі аналізу перебігу пологів у групах спостереження встановлено, що практично всі діти контрольної групи та пацієнток, що отримували комбіновану терапію, народилися своєчасно (20 з 21 та 31 з 35 відповідно). При цьому третина малюків, народжених жінками, що мали гострі форми герпесвірусних інфекцій без лікування, були недоношеними (7 з 21 – 33,3%;  $p < 0,05$  щодо контролю та I групи). Слід зазначити, що лише в цій групі в новонароджених було діаг-

## ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП



**Рис. 1. Структура сонографічних ознак ураження плода та фетоплацентарного комплексу вагітних з гострими формами герпесвірусних інфекцій**

Таблиця 3

**Оцінка за шкалою Апгар дітей, народжених жінками, які під час вагітності перенесли гострі форми герпесвірусних інфекцій**

Бали за шкалою Апгар	Вагітні, що не отримали комплексну терапію (n=21)		Вагітні, що отримали комплексну терапію (n=35)		Контроль (n=23)	
	n	%	n	%	n	%
8-10 на 1-й хвилині	11*	52,4	23*	65,7	21	91,3
7-6 на 1-й хвилині	5	23,8	11*	31,4	2	8,7
5 та нижче на 1-й хвилині	5*	23,8	1	2,9	0	0
8-10 на 5-й хвилині	15*	71,4	33	94,3	23	100

Примітка: \* –  $p < 0,05$  щодо контрольної групи.

ностовано II та III ступінь недоношеності (по 2 новонароджених), а 3 доношених дітей мали низьку масу тіла, тобто ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку. Саме в наведеній групі найчастіше пологи перебігали з ускладненнями (слабкість пологової діяльності та необхідність медикаментозної стимуляції, тривалий безводний період, акушерські маніпуляції під час пологів, аспірація навколоплодових вод тощо), і лише 5 з 21 були неускладненими (23,8%, проти 60,2% у контролі та 57,1% у II групі;  $p < 0,05$ ).

Як показав аналіз стану дітей, що були народжені в групах спостереження, проведений за шкалою Апгар (табл. 3), на першій хвилині життя близько половини новонароджених II групи мали оцінку нижче 8 балів, що достовірно відрізнялося від контрольної групи (47,6% проти 91,3% у контролі;  $p < 0,05$ ) і було вище, ніж у I групі (47,6% проти 34,3%). Крім того, чверть новонароджених від жінок із гострими формами герпесвірусних інфекцій, які не отримували комплексної терапії, мали оцінку 5 балів та нижче, тобто їх стан оцінювався як тяжкий, тому їм було надано первинну реанімаційну допомогу. При цьому таку низьку оцінку за шкалою Апгар на першій хвилині життя мала лише 1 дитина з 35 народжених від жінок, які під час вагітності отримували комплексну терапію з приводу гострого перебігу герпесвірусної інфекції.

Слід зазначити, що результатом проведеної комплексної терапії гострих форм герпесвірусних інфекцій у вагітних (I група) стала не лише більш висока частота задовільного стану новонароджених на першій хвилині життя, а й швидке адаптування тих, що мали низьку оцінку за шкалою Апгар,

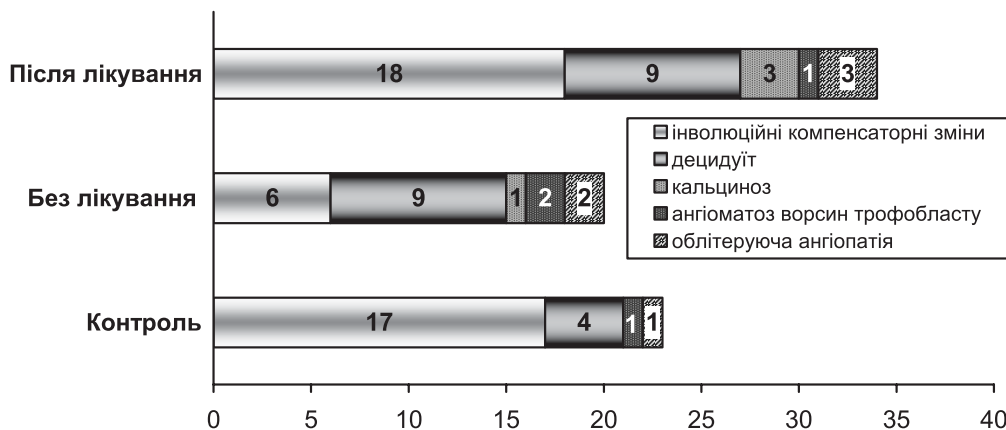
порівняно з групою обстежених, яким відповідне лікування не призначалося (II група). Так, у I групі на п'ятій хвилині життя 33 дитини з 35 мали оцінку понад 7 балів (94,3%), тобто 10 малюків з низькою оцінкою під час народження ефективно адаптувалися і їх стан швидко поліпшився до задовільного. У II групі 6 з 21 дитини (29,6%) і на п'ятій хвилині залишалися в стані дезадаптації і потребували подальших лікувальних заходів.

Плацента є основним компонентом фетоплацентарного комплексу, який забезпечує розвиток та функціонування плода, і від її морфологічного стану здебільшого залежить ефективність трофічної, транспортної, бар'єрної та інших функцій. Тому наступним етапом нашої роботи стало вивчення особливостей морфологічних змін плацент в групах спостереження (рис. 2).

Аналіз результатів морфологічного дослідження плацент показав, що в контрольній групі переважали типові інволюційні зміни (у 17 з 23 обстежених), що відповідали терміну вагітності, на якому відбулися пологи. Значно рідше реєструвалися децидуїт (у 4 з 23), який поширювався лише на парієтальну пластинку, та ангіопатії структур плаценти (у 2 з 23).

Більшість плацент від жінок, які перенесли під час вагітності гострі форми герпесвірусних інфекцій і не отримували лікування, мали патологічні зміни запального чи компенсаторного характеру. Тільки у 6 з 21 обстеженої цієї групи спостерігалися виключно закономірні інволюційні зміни морфологічної структури плаценти (проти 17 з 23 у контролі;  $p < 0,05$ ). У 9 випадках виявлено децидуїт (проти 4

## ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП



**Рис. 2.** Структура морфологічних змін плацент від жінок, які на тлі вагітності перенесли гострі форми герпесвірусних інфекцій

Примітка: \* –  $p < 0,05$  щодо контрольної групи; \*\* –  $p < 0,05$  щодо іншої групи спостереження.

Таблиця 4

**Частота своєчасного виписування з пологового будинку та кількість дітей, направлених до відділення патології новонароджених**

Термін виписування з пологового будинку	2-5-та доба		Після 5-ї доби		Направлені до ВПН	
	п	%	п	%	п	%
Після лікування в період вагітності (n=35)	30	85,6*	5**	14,4	4	11,4
Без лікування в період вагітності (n=21)	8	30,1* **	13* **	69,9	9*	42,9
Контрольна група (n=23)	17	85	6	15	2	8,7

Примітка: \* –  $p < 0,05$  щодо контрольної групи; \*\* –  $p < 0,05$  щодо іншої групи спостереження.

у контролі;  $p < 0,05$ ), причому у 4 з них запальний процес поширювався на базальну пластинку, а ще у 2 – мав дифузний характер. Крім того, ангіопатія оболонки плаценти в цій групі реєструвалася у 2 рази частіше, ніж у контролі. В 1 випадку був виявлений дифузний кальциноз судин плаценти зі значним порушенням кровообігу, який є маркером перенесеного в ранні терміни вагітності поширеного запального процесу.

У структурі морфологічних змін плацент жінок, які на тлі вагітності отримували комплексну терапію з приводу гострої форми герпесвірусної інфекції, як і в контролі, переважали адекватні інволюційні (у 51,4% проти 28,6% у II групі;  $p < 0,05$ ). У пролікованих вагітних у 2 рази рідше, ніж у тих, хто терапію не отримував, реєструвався децидуїт (у 25,7% проти 42,9% у II групі;  $p < 0,05$ ), хоча і в половині запальний процес поширювався на більш глибокі структури децидуальної оболонки (у 2 – базальний децидуїт, а у 3 – дифузний). Слід зазначити, що ангіопатія оболонки плаценти відзначалася і після проведеної терапії (у 7 з 35), яка в 3 випадках супроводжувалася кальцинозом судин.

Проявом будь-якого патологічного внутрішньоутробного впливу на новонароджених є, перш за все, неспецифічні симптоми, серед яких найчастіше реєструється рання і тяжка жовтяниця [4–6]. Аналіз перебігу неонатального періоду показав, що у випадку не лікованих під час вагітності гострих форм герпесвірусних інфекцій цей синдром був домінуючим. Так, майже у всіх новонароджених II групи реєструвалася жовтяниця (у 20 з 21, проти 24 з 35 дітей, матері яких отримували комплексну терапію, та 8 з 23 контрольної групи;  $p < 0,05$ ). При цьому більше ніж у третини цих дітей жовтяниця з'явилася у першу добу життя і мала тяжкий перебіг (у 12 з 20 із жовтяницею). У групах порівняння тяжкі форми жовтяниці реєструвалися в поодиноких випадках (у 2 з 24 I групи та в 1 з групи контролю;  $p < 0,05$ ).

Наявність проявів дезадаптації, виразної жовтяниці та інших патологічних станів у новонародженого є приводом для надання більш тривалої медичної допомоги в умовах неанатомічного відділення з більш пізньою випискою з пологового будинку, а за необхідності – переводу у відділення патології новонароджених (ВПН) соматичного стаціонару. Термін виписування з пологового будинку та кількість направлених до відділення патології новонароджених дітей груп спостереження відображені в табл. 4.

Як видно з даних табл. 4, саме в групі новонароджених, матері яких під час вагітності перенесли гострі форми герпесвірусних інфекцій і не отримували комбінованої терапії, більше половини (13 з 21 дитини проти 5 з 35 у I групі та 6 з 23 – в контролі;  $p < 0,05$ ) були виписані з пологового будинку пізно (після 5-ї доби життя). Така несвоечасна виписка була зумовлена дезадаптаційними станами новонароджених та необхідністю проведення тривалих терапевтичних заходів для їх реабілітації. Крім того, тяжкість стану 9 новонароджених цієї групи була значною, і допомога їм надавалася в умовах спеціалізованого відділення патології новонароджених третього рівня медичної допомоги.

### ВИСНОВКИ

1. Наявність гострої форми герпесвірусної інфекції, зумовленої ГВ 1/2, ЦМВ, негативно відбивається на перебігу вагітності, що проявляється високою частотою сонографічних маркерів ураження не лише плаценти, але й плода, та розвитком проявів передчасного переривання вагітності.

2. Найбільш частими морфологічними проявами ураження плаценти на тлі герпесвірусної інфекції, зумовленої вірусами 1-го, 2-го та 5-го типів під час вагітності, були децидуїт, який уражав не лише базальну та децидуальну частку, але й мав дифузний характер, а також ангіопатичні зміни з боку оболонки.

3. Діти від матерів, які в період вагітності перенесли гострі форми герпесвірусної інфекції, зумовленої ГВ 1/2 чи ЦМВ, частіше народжувалися в стані дезадаптації, в них з перших днів життя з'являлася жовтяниця, яка часто мала тяжкий перебіг. Патологічні стани впливають на значну тривалість перебування в пологовому будинку та часту необхідність переведення на третій рівень надання медичної допомоги.

4. Проведення комплексної терапії специфічними імуноглобулінами і хофітолом вагітним з гострими формами герпесвірусних інфекцій позитивно відбивалося як на перебігу вагітності, так і на стані плаценти і нівелювало дезадаптивні зміни в новонароджених (частота відповідних станів у даній групі статистично не відрізнялася від контролю).

**Impact of acute forms of herpetic infectious on course of pregnancy, childbirth and neonatal period and effectiveness its correction**  
**E.V. Ysachova**

On the background of analysis course of pregnancy, childbirth and neonatal period in 79 patients, among them 56 had acute forms of herpetic infectious during pregnancy, it has been shown pathological impact of persistent viruses and possibility its correction by combined therapy of Specific immunoglobulin and Hofitol.

**Key words:** herpes viruses 1 and 2 types, cytomegalovirus, acute forms, pregnancy, childbirth, newborn, treatment, morphological changes of placenta.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Screening, diagnosis and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / Yinon Y.,

Farine D., Yudin M.H. // *Obstet Gynecol Surv.* – 2010. – V. 65 (11). – P. 736–743.

2. Никонов А.П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // *Акуш. и гинекол.* – 2003. – № 1. – С. 53–57.

3. Adler S.P., Nigro G. The importance of cytomegalovirus-specific antibodies for the prevention of fetal cytomegalovirus infection or disease // *Herpes.* – 2008. – V. 15 (2). – P. 24–27.

4. Юлиш К.И., Волосове А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 215 с.

5. Congenital anomalies and resource utilization in neonates infected with herpes simplex virus / Ambroggio L., Lorch S.A., Mohamad Z. et al. // *Sex Transm Dis.* – 2009. – V. 36 (11). – P. 680–685.

6. Полетаев А.Б. Инфекции матери как причина патологии плода и новорожденного // *Аллергол. и иммунол.* – 2001. – № 2. – С. 110–116.

7. Ультразвуковые и морфологические маркеры внутриутробного инфицирования / Е.И. Киш, Т.И. Бурмистрова, А.А. Пилясова // *Сб. материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»* (Москва, 5–8 февраля 2007 г.). – М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 302.

8. Sauerbrei A., Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy // *Med Microbiol Immunol.* – 2007. – V. 196 (2). – P. 89–94.

9. Possible association between maternal recurrent orofacial herpes in pregnancy and a lower rate of preterm birth / Bónhidy F., Puhly E., Acs N., Czeizel A.E. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2006. – V. 19 (9). – P. 537–542.

10. Бобровицька А.І., Шевцова Н.В., Линчанська Г.М. Особливості морфологічних змін у плаценті при народженні дітей від матерів з акушерською, екстрагенітальною та інфекційно-запальною патологією // *ПАГ.* – 2001. – № 4. – С. 128–131.

11. Impact of congenital anomalies and treatment location on the outcomes of infants hospitalized with herpes simplex virus (HSV) / Lorch S.A., Millman A.M., Shah S.S. // *J Hosp Med.* – 2010. – V. 5 (3). – P. 154–159.

12. Костарева Л.П. Профілактика перинатальної патології у вагітних з синдромом плацентарної недостатності інфекційного генезу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Л.П. Костарева; Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 2006. – 19 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**СТРЕСС ВЫЗЫВАЕТ НЕЗАМЕТНЫЕ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ ТЕХНИКИ ИЗМЕНЕНИЯ ДНК**

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

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

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

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

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

Источник: <http://dr20.ru>



# Роль комплексного дослідження порожнини матки у підвищенні ефективності лікування жіночого безпліддя після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій

О.М. Коробко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Аналіз математико-статистичних взаємозв'язків дозволив виявити наявність зв'язків між результатом допоміжних репродуктивних технологій і різними анамнестичними даними, рівнем рецепторів до статевих гормонів, а також концентраціями гормонів у периферійній крові. На нашу думку, отримані дані можуть сприяти обґрунтуванню критеріїв здатності ендометрія до імплантації і свідчать про необхідність досліджень динаміки гормонального статусу пацієнок, рівнів рецепторів у слизовій оболонці ендометрія до стероїдних гормонів. Очевидно, що облік цих чинників разом з даними анамнезу повинні здійснюватися під час проведення комплексу заходів з підготовки ендометрія в програмі допоміжних репродуктивних технологій.  
**Ключові слова:** жіноче безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, патологія порожнин матки.

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, становить від 10 до 20% [1–6]. У структурі жіночого безпліддя матковий чинник з кожним роком збільшується і досягає 20–30% [3, 4].

Завдяки широкому використанню сучасних ендоскопічних технологій у репродуктології підвищується ефективність діагностики і, відповідно, лікування різної внутрішньоматкової патології: гіперпластичних процесів, поліпів ендометрія, хронічного ендометриту і внутрішньоматкових синехій [5, 6]. Особливо це стосується пацієнок з поєднаними варіантами безпліддя, яким рекомендують великий спектр лікувально-профілактичних заходів протягом довгого часу [1–6].

Останніми роками в Україні широко використовуються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), у тому числі і в разі жіночого безпліддя різного генезу, до якого належить і матковий чинник безпліддя [3, 4]. При цьому ефективність ДРТ залишається не завжди високою, що дозволяє виділити пацієнок після невдалих спроб ДРТ, ведення яких викликає певні труднощі не лише з медичної, але і з психологічної точки зору [6]. З огляду на вищевикладене представляє значний інтерес вивчення особливостей проведення ДРТ у пацієнок цієї групи.

**Метою** дослідження було підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок після невдалих спроб ДРТ на основі вивчення в них клініко-функціональних, ендокринологічних і ендоскопічних особливостей стану ендометрія, а також розроблення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне обстеження 130 пацієнок з поєднаними чинниками безпліддя, в яких було встановлено переважання одного чинника.

У I групу увійшли 50 пацієнок з трубно-перитонеальним чинником безпліддя; у II групу – 30 жінок з ендокрин-

ним чинником безпліддя; у III групу – 30 пацієнок з ендометріозом; у IV групу (порівняння) – 20 жінок з безпліддям у шлюбі, зумовленим чоловічим чинником.

- Критеріями включення пацієнок у I, II і III групи були:
- встановлений чинник безпліддя, підтверджений клініко-лабораторними і інструментальними методами дослідження;
  - вік 29–39 років;
  - наявність в анамнезі не менше 2 (від 2 до 9) невдалих спроб ДРТ при перенесенні в порожнину матки не менше двох ембріонів «хорошої» якості.

Критерії включення пацієнок у IV групу (порівняння):

- вік 30–36 років;
- прохідні маткові труби;
- відсутність генітальної патології;
- регулярний менструальний цикл;
- наявність домінуючого фолікула;
- товщина ендометрія >9 мм, тришарова структура;
- концентрація гонадотропінів (ЛГ, ФСГ) і естрогену (Е2) на 5–7-й день менструального циклу в межах норми;
- концентрація прогестерону (П) в лютеїнову фазу >20 нмоль/л.

До I групи увійшли пацієнтки у віці від 37 до 39 років, у II – від 29 до 32 років, у III групу – від 32 до 34 років. Середній вік пацієнок у групах спостереження і порівняння достовірно розрізнявся з переважанням показника в I групі ( $p < 0,05$ ).

Усі методи дослідження проводилися відповідно до нормативних документів і наказів МОЗ України.

До комплексу проведених досліджень було включено клінічні, ехографічні, ендоскопічні, морфологічні, ендокринологічні, мікробіологічні та статистичні методи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що тривалість перебігу безпліддя в жінок з невдалими спробами ДРТ становила  $6,5 \pm 0,6$  року з переважанням вторинного безпліддя порівняно з первинним – 58%:42%.

У пацієнок після невдалих спроб ДРТ сумарна частота патології ендометрія становила 97,3%, причому в структурі переважали аденоміоз (39%), поліпи ендометрія (24,5%), хронічний ендометрит (21,8%) і внутрішньоматкові синехії (12%).

Відсутність і/або зниження експресії рецепторів прогестерону та естрадіолу залоз і стромі ендометрія виявлена в 56,5% випадків, а в самому ендометрії – в 30% спостережень.

Пацієнок після невдалих спроб ДРТ залежно від патології ендометрія і результатів додаткових досліджень необхідно розподілити на такі підгрупи:

- з гіперпластичними процесами і поліпами ендометрія;
- з хронічним ендометритом;

- з недостатньою секреторною трансформацією ендометрія.

Вибір програми ДРТ повинен здійснюватися залежно від попередніх результатів невдалих спроб ДРТ з урахуванням чутливості до гормональної терапії і оваріального резерву.

Сума невдалих попередніх спроб ДРТ становила 17,3%, причому в разі трубно-перитонеального безпліддя – 19%; ендометріозу – 16,7% і ендокринного – 13,3% відповідно.

Оцінка взаємозв'язку позитивного ефекту ДРТ з гормональним чинником свідчить про наявність негативних зв'язків помірної сили з концентрацією фолікулостимулюючого гормону ( $r=-0,42$ ) і з рівнем пролактину ( $r=-0,39$ ) і трийодтироніну вільного ( $r=-0,31$ ) у периферійній крові. Зв'язок настання вагітності з рівнем естрадіолу був достовірним, проте слабким ( $r=0,28$ ).

Позитивний ефект ДРТ позитивно корелював з рівнем експресії рецепторів прогестерону в стромі ендометрія ( $r=0,23$ ), проте кореляції з усіма іншими показниками експресії рецепторів ендометрія до стероїдних гормонів були прямими і помірної сили: з рецепторами прогестерону в епітелії –  $r=0,42$ , з рецепторами естрадіолу в стромі –  $r=0,32$  і в епітелії ендометрія  $r=0,40$ .

Для практичної охорони здоров'я ми можемо рекомендувати:

– алгоритм ведення і лікування пацієнок із безпліддям при невдалих спробах ДРТ повинен складатися з таких етапів:

- I етап – комплексне клініко-лабораторне і імуногістохімічне обстеження;
- II етап: адекватна підготовка подружньої пари до реалізації програм ДРТ з вибором оптимальної програми стимуляції суперовуляції і отримання достатньої кількості зрілих ооцитів; із забезпеченням оптимальних умов дроблення запліднених яйцеклітин; з адекватною гормональною підготовкою ендометрія до нідації яйцеклітини і вибору часу переносу ембріону;
- III етап – підтримка лютеїнової фази менструального циклу з ранніх термінів вагітності:

– повторні гістероскопії слід здійснювати після лікування діагностованої патології матки та ендометрія:

- у разі атипової гіперплазії – агоністи гонадотропінів;
- у разі аденоміозу – агоністи гонадотропінів та гестагени;
- у разі гіпоплазії ендометрія – гомеопатична терапія, вітаміни та біостимулятори;

– з метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів, що проводяться, необхідно проводити динамічне клініко-ехографічне, ендокринологічне і імуногістохімічне дослідження.

## ВИСНОВКИ

Отже, аналіз математико-статистичних взаємозв'язків дозволив виявити зв'язки між результатом ДРТ і різними анамнестичними даними, рівнем рецепторів до статевих гормонів, а також концентраціями гормонів у периферичній крові. На нашу думку, отримані дані можуть сприяти обґрунтуванню критеріїв здатності ендометрія до імплантації і свідчать про необхідність досліджень динаміки гормонального статусу пацієнок, рівнів рецепторів у слизовій оболонці ендометрія до стероїдних гормонів. Очевидно, що облік цих чинників разом з даними анамнезу повинні здійснюватися під час проведення комплексу заходів з підготовки ендометрія до програми ДРТ.

## Роль комплексного дослідження порожнини матки в підвищенні ефективності лікування жіночого безпліддя після неуспішних спроб допоміжних репродуктивних технологій Е.Н. Коробко

Аналіз математико-статистичних взаємозв'язків дозволив виявити наявність зв'язків між результатом допоміжних репродуктивних технологій і різними анамнестичними даними, рівнем рецепторів до статевих гормонів, а також їх концентраціями в периферическій крові. По нашому мнению, полученные данные могут служить обоснованием критериев способности эндометрия к имплантации и свидетельствуют о необходимости динамических исследований гормонального статуса пациенток, уровней рецепторов в эндометрии к половым гормонам. Очевидно, что сопоставление этих факторов с данными анамнеза должны осуществляться при проведении комплекса мероприятий по подготовке эндометрия в программе вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** женское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, патология полости матки.

## Role of complex diagnostics of a cavity of a uterus in increase of efficiency of treatment of female barrenness after unsuccessful attempts auxiliary reproductive technologies E.N. Korobko

The analysis of matematiko-statistical interrelations has allowed to reveal presence of communications between result auxiliary reproductive technologies and various anamnesis data, level of receptors to sexual hormones, and also their concentration in peripheral blood. On our opinion the obtained data can serve me as a substantiation of criteria of ability of implantation of endometrium and testify to necessity of dynamic researches of the hormonal status of patients, levels of receptors in endometrium to sexual hormones. It is obvious, that comparison of these factors to anamnesis data should be carried out at carrying out of a complex of actions for preparation endometrium in the program auxiliary reproductive technologies.

**Key words:** female barrenness, auxiliary reproductive technologies, a pathology of a cavity of a uterus.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вовк І.Б. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності / І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 4. – С. 147–149.
2. Генітальний ендометріоз і безпліддя: IVF или хирургия? / Е.В. Коханевич, И.А. Судома, О.А. Берестолов [и др.] // Вісн. акушерів-гінекологів України. – 2007. – № 2. – С. 24–34.
3. Гістероскопічна оцінка стану матки у жінок з порушеною репродуктивною функцією / Л.І. Іванюта, С.О. Іванюта, Н.І. Беліс [та ін.] // Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клініч. імунології та мед. генетики: Зб. наук. праць. – К.; Луганськ, 2009. – Вип. 4. – С. 181–187.
4. Грищенко В.И. Иммуноморфологические нарушения имплантационного эндометрия в проблеме лечения эндокринного бесплодия у женщин / В.И. Грищенко, А.М. Феськов, И.А. Федькова // Междунар. мед. журнал. – 2007. – № 3. – С. 57–59.
5. Данкович Н.А. Проблема бесплодия и пути ее решения // Сімейна медицина. – 2005. – № 1. – С. 10–13.
6. Дубоссарская З.М. Эндокринное бесплодие у женщин: патофизиологические механизмы и подходы к лечению // Лікування та діагностика. – 2006. – № 1. – С. 39–45.

# Тактика лікування безпліддя в жінок пізнього репродуктивного віку з генітальним ендометріозом

I.I. Чермак

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Результати проведених досліджень свідчать, що за наявності поєданого ушкодження ендометріїдним процесом яєчників і матки у переважній більшості пацієнток реєструвався знижений і вкрай низький оваріальний резерв, що зумовило необхідність для настання вагітності використовувати ооцити донора після попередньої оперативної і консервативної терапії.

**Ключові слова:** безпліддя, пізній репродуктивний вік, генітальний ендометріоз, лікування.

Зміну соціального положення жінок у багатьох країнах світу, без сумніву, можна вважати одним із значущих досягнень останніх років. Здобування освіти, кар'єра, досягнення певного суспільного статусу зажадали від них змінити ставлення до такого їх найважливішого призначення, як продовження роду. Відкладання народження дитини на пізніший період призвело до того, що до моменту, коли жінка вирішується на цей крок, її можливості в реалізації репродуктивної функції вельми обмежені. Ця проблема має соціальну зумовленість, оскільки все більше жінок пізнього репродуктивного віку (ПРВ) звертаються з приводу лікування безпліддя, і ця тенденція зростає [1–5].

У той же час існує ряд медичних аспектів, що ускладнюють народження дитини в старшому віці, а саме: стан соматичного і гінекологічного здоров'я жінок. Це зумовлює такі проблеми, як проведення лікування, виношування вагітності і народження здорової дитини [3]. Враховуючи фізіологічне зниження фертильності в жінок ПРВ, актуальними є оцінка ефективності лікувальних заходів і розроблення алгоритму лікування безпліддя в цього контингенту хворих.

Останніми роками проблема відновлення фертильності в жінок ПРВ активно вивчається практично в усіх розвинених країнах світу. Рядом дослідників показані особливості індукції суперовуляції при проведенні програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), якості ооцитів, їх здібності до запліднення [1–5]. Більшість дослідників погоджуються з думкою про наявність «недостатньої» відповіді яєчників на введення гонадотропнів унаслідок зниження оваріального резерву (ОР), меншого числа отримуваних ооцитів, нижчої їх якості і здібності до запліднення [3].

Ефективність ДРТ у жінок ПРВ залишається низькою, що вимагає рекомендувати використання ооцитів донора або програми сурогатного материнства [3, 4]. На думку багатьох дослідників, вік пацієнтки старше 40 років є показанням для лікування безпліддя за методикою ДРТ [3]. Проте в нашій країні широко використовуються і інші методи, зокрема, гормональна стимуляція яєчників. Особливої уваги заслуговують жінки ПРВ з генітальним ендометріозом (ГЕ), при цьому їх кількість зростає з року в рік. Тому важливим є визначення місця і значення діагностичних і лікувальних заходів, особливо ендоскопічних операцій, у стратегії і тактиці лікування безпліддя в жінок ПРВ з даною патологією.

**Метою** дослідження є розроблення тактики лікування безпліддя в жінок ПРВ з ГЕ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були обстежені 100 пацієнток у віці 35–49 років, що страждали на ГЕ. Ці жінки були розподілені на групи залежно від локалізації ендометріозу: група 1 – 40 жінок з ендометріїдними кістами, група 2 – 30 жінок з аденоміозом і група 3 – 30 пацієнток, в яких було поєднання ендометріїдних кіст і аденоміозу.

Слід пояснити, що подібний розподіл мав штучний характер, оскільки не було виключено наявність ендометріїдних гетеротипій у малому тазі. За анамнестичними даними і аналізом медичної документації було з'ясовано, що пацієнткам проводилася оперативна і консервативна терапія малих форм ендометріозу за загальноприйнятими принципами тривалістю від 2 до 6 міс. Зважаючи на актуальність питання про вплив малих форм ендометріозу на результати ДРТ, ми, як і ряд інших дослідників, визнали можливим нехтувати фактом наявності і відсутності малих форм ендометріозу, виділивши лише ендометріїдні кісти і аденоміоз як найбільш значущі у визначенні тактики лікування безпліддя в даних жінок. У дослідження не були включені хворі з ендометріозом шийки матки і піхви, оскільки вважаємо, що наявність ендометріїдних гетеротипій на зовнішніх статевих органах також істотно не впливає на процеси фолікулогенезу і раннього ембріогенезу і, зрештою, на результати ДРТ у цих хворих. З дослідження були виключені жінки з ретроцервікальним ендометріозом, з аденоміозом III–IV ступеня поширення, а також пацієнтки, які мали виражені симптоми захворювання. Метою подібних обмежень була необхідність продемонструвати тактику лікування найбільш типових для безпліддя форм ендометріозу – це кісти яєчників і аденоміоз I і II ступеня поширення, який, як правило, має безсимптомний перебіг. Крім того, виражені процеси вимагають хірургічного і консервативного лікування, метою яких є на першому місці збереження здоров'я пацієнтки, а не реалізація репродуктивної функції.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнток з ендометріїдними кістами (n=40) був від 36 до 42 років, у середньому –  $38,7 \pm 1,9$  року. Ступінь вираженості ендометріозу був різним, що зумовило необхідність виділення 3 підгруп: 1.1 – 20 жінок з ендометріїдними кістами невеликих розмірів (до 3 см) в обох яєчниках; 1.2 – з наявністю кісти великого розміру в одному з яєчників і іншим інтактним яєчником і 1.3 – з наявністю ендометріїдних кіст різних розмірів в обох яєчниках.

Стан ОР в пацієнток даних підгруп залежав від ступеня вираженості ендометріїдного ушкодження і прогресивно погіршувався зі збільшенням розмірів ендометріїдних кіст яєчників, а також із залученням до процесу обох яєчників. Так, якщо в пацієнток з невеликими ендометріїдними кістами в 60% випадків ОР був нормальний, то за наявності великих кіст він був нормальний лише в 36% хворих, а в разі ушкодження обох яєчників, у тому числі коли в одному з них були кісти великого розміру, виявлявся знижений або вкрай

## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ



**Мал. 1.** Лікування безпліддя в пацієнок з ендометріодними кістами (кісти <math>< 3\text{ см}</math>)

низький. Слід ще раз підкреслити, що всі спостережувані пацієнти звернулися за медичною допомогою з приводу безпліддя, тоді як, незважаючи на наявність ендометріодного ушкодження яєчників, стан їх гінекологічного здоров'я не страждав. Загальноприйнятою тактикою надання лікувальної допомоги жінкам з ендометріодними кістами яєчників як доброякісних утворень є оперативне втручання і резекція яєчників у межах здорової тканини, причому деякі гінекологи роблять біопсію інтактного яєчника за наявності ендометріодного процесу в одному з них. Подібна тактика зумовлена настороженістю лікарів у плані можливої малігнізації ендометріодних кіст, хоча жоден з фахівців на сьогоднішній день не довів прямий зв'язок між ГЕ і утворенням злоякісних пухлин яєчників. Поза сумнівом, подібна тактика є виправданою для профілактики онкологічних захворювань. У той же час абсолютно доведеним сьогодні є факт, що резекція яєчників значно знижує ОР, аж до повної його втрати, навіть у молодих жінок. Природно, що небезпека втрати можливості реалізувати репродуктивну функцію після резекції яєчників у жінок ПРВ зростає в десятки разів. Тому виникає дилема: оперувати яєчники і втратити можливість здобуття власних ооцитів у жінок з безпліддям або нехтувати наявністю кіст заради здобуття власного генетичного матеріалу. Однозначний вихід з цього положення не знайдений. У даному розділі пропонуємо тактику лікування безпліддя в жінок ПРВ з ендометріодними кістами. Основним орієнтиром у виборі цієї тактики був стан ОР кожної пацієнтки і ступінь вираженості ендометріодного ушкодження.

Підгрупа 1.1. – 20 пацієнок з ендометріодними кістами до 3 см у діаметрі в обох яєчниках. З метою досягнення вагітності в 60% пацієнок цієї підгрупи, що мають нормальний ОР, було проведено індукцію супервуляції в програмі ДРТ за довгим протоколом.

Вибір довгого протоколу зумовлений, з одного боку, виходячи з наявності ендометріодного процесу, з іншого – орієнтуючись на отримані нами дані, що вказують на відсутність пріоритетних схем стимуляції функції яєчників у жінок ПРВ. У разі проведення цього виду протоколу наголошувалися адекватні параметри фолікулогенезу при щоденній дозі гонадотропінів 225 МО, що вводилися. Середнє число отриманих ооцитів хорошої якості становило  $5,1 \pm 1,5$ , ембріонів, що досягли 5 діб культивування, –  $3,2 \pm 1,4$ . Перенесення ембріонів у порожнину матки не виконували, а

піддавали їх кріоконсервації. У лютеїнову фазу індукованого циклу призначали препарати прогестеронової дії. На 7–8-й день наступного менструального циклу пацієнткам було виконано лапароскопічне видалення ендометріодних кіст яєчників. Потім призначали аГнРГ протягом 3–4 міс. На тлі стійкої аменореї призначали замісну гормональну терапію для прегравідарної підготовки ендометрія і здійснювали перенесення розморожених ембріонів. Частота настання вагітності становила 24%.

З метою досягнення вагітності в 10 пацієнок зі зниженим ОР було проведено наведену вище методику, проте ні в одному випадку нам не вдалося отримати більше 3 ембріонів хорошої якості, незважаючи на високі дози гонадотропінів (300–375 МО у день), що вводилися. Отже, не було умов для кріоконсервації і було здійснено перенесення ембріонів у порожнину матки в лікувальному циклі. Частота настання вагітності була лише 17%. Пацієнткам з укр. низьким ОР була пояснена низька вірогідність здобуття власних ооцитів у програмах ДРТ, проте жінки наполягали на стимуляції функції яєчників. При проведенні індукції супервуляції, незважаючи на введення високих доз гонадотропінів, у жодної пацієнтки не було отримано адекватного фолікулогенезу, що зумовило припинення програми.

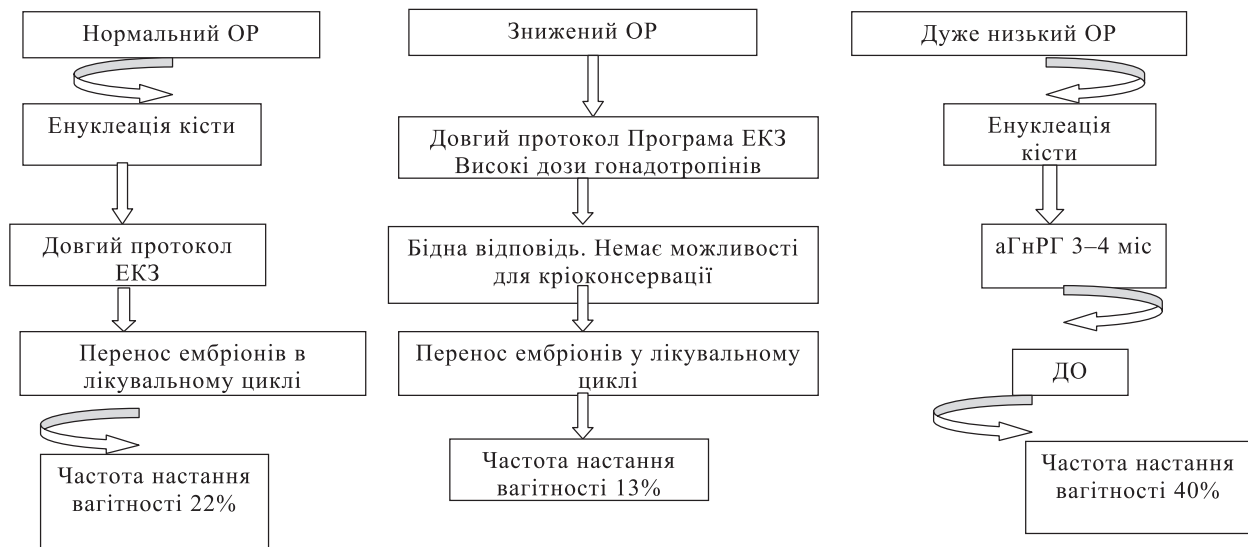
Узагальнюючи результати проведеного дослідження, схематично представляємо тактику лікування безпліддя в пацієнок з ендометріодними кістами розмірами до 3 см (мал. 1).

У підгрупі 1.2 було 10 жінок з великою ендометріодною кістою (5–7 см) в одному яєчнику, інший яєчник – інтактний. У 4 жінок (40%) був нормальний ОР, у 4 (40%) – знижений ОР, у 2 жінок (20%) ОР був укр. низький. Враховуючи наявність великої ендометріодної кісти в одному яєчнику, пацієнткам з нормальним ОР на першому етапі лікування було проведено за схемою, що наведена на мал. 2.

Підгрупа 1.3 – 10 жінок з ендометріодними кістами обох яєчників. У 40% з них зареєстрований знижений ОР, у 60% ОР був укр. знижений. Нормальний ОР не зареєстрований у жодному випадку. Враховуючи наявність ендометріодних кіст в обох яєчниках, малу перспективність здобуття власного якісного ембріона, ми орієнтували всіх пацієнок на використання ооцитів донора. Тому тактика лікування безпліддя пацієнок цієї групи полягала в комплексній терапії ендометріозу (оперативне і консервативне) з подальшим прове-



## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ



**Мал. 2. Тактика лікування безпліддя в пацієнок з наявністю ендометріюїдних кіст (один яєчник з кістою 5–7 см, другий яєчник інтактний)**

денням програми «Донації ооцитів». Частота настання вагітності становила 38%.

Отже, хворі з ГЕ характеризуються нижчими параметрами ОР порівняно з жінками тієї ж вікової групи без цього захворювання. Зважаючи на це, лікування безпліддя в даного контингенту хворих є малоперспективним як унаслідок фізіологічного зниження ОР, так і його зниження внаслідок ендометріюїдного процесу. У пацієнок з ендометріюїдними кістами до 3 см у діаметрі і нормальним ОР можна відстрочити хірургічне лікування для здобуття власного генетичного матеріалу, криоконсервувати його з подальшим перенесенням розморожених ембріонів після оперативного лікування. При цьому частота настання вагітності може досягати 24%. За наявності великих ендометріюїдних кіст в одному яєчнику із збереженням інтактним іншим яєчником і нормальним ОР доцільно провести попереднє хірургічне лікування. При цьому програму ДРТ доцільніше проводити вже в наступному менструальному циклі, щоб уникнути втрати ОР з часом. Частота настання вагітності в цих випадках досягає 22%. Жінок зі зниженим ОР і, особливо, з край низьким ОР необхідно орієнтувати на використання ооцитів донора. Ми вважаємо, що в разі зниженого оваріального резерву, наполегливого бажання жінок мати вагітність, можна нехтувати наявністю ендометріюїдних кіст, якщо їх розміри не перевищують 3 см в діаметрі, і провести індукцію овуляції в програмі ДРТ за довгим протоколом. Проте і в цих випадках частота настання вагітності виявляється невисокою і становить лише 12%.

Визначаючи тактику лікування безпліддя в жінок ПРВ з аденоміозом (група 2), також оцінювали стан ОР пацієнок. Усього обстежено 30 жінок, що були розподілені на дві підгрупи: підгрупа 2.1 – 20 пацієнок до 42 років, підгрупа 2.2 – 10 пацієнок старше 42 років.

На підставі з отриманих даних встановлено, що в 60% жінок до 42 років реєструвався нормальний ОР, тоді як після 42 років нормальний ОР зареєстрований лише у 12%. Отримані дані збігаються з розподілом характеристик стану ОР у жінок без аденоміозу. Ці відомості представлені в попередньому розділі «Особливості проведення програм ДРТ у жінок ПРВ». Тобто стан ОР у пацієнок з аденоміозом більшою мірою залежить від віку і меншою мірою – від ступеня поширення внутрішнього ендометріозу матки, що відрізняє цю групу жінок від пацієнок з ендометріюїдними кістами.

Визначаючи тактику лікування пацієнок з аденоміозом, ми орієнтувалися на стан ОР. У нашому дослідженні нор-

мальний ОР виявлений у 18 пацієнок, причому 15 з них були у віці до 42 років і лише 3 – старше за 42 роки. Далі 18 пацієнок методам випадкового вибору були розділені на 2 підгрупи. Пацієнткам першої підгрупи (n=15) для досягнення вагітності на I етапі лікування призначали аГнРГ впродовж 2 міс для досягнення десенситизації ГГЯС з подальшою стимуляцією функції яєчників (супердовгий протокол) у програмі ДРТ. Добова доза гонадотропінів була високою і становила 300–375 МО. Методом трансвагінальної пункції яєчників були отримані 4 ооцити. Перенесення 3 ембріонів здійснювали в порожнину матки в лікувальному циклі. Частота настання вагітності становила 22%. Пацієнткам другої підгрупи (n=3) для настання вагітності на I етапі лікування проводили стимуляцію функції яєчників у програмі ДРТ за довгим протоколом. Добова доза гонадотропінів не перевищувала 225 МО. Були отримані 3 ембріони хорошої якості, які піддавали криоконсервації. Далі призначали аГнРГ протягом 4–6 міс до досягнення стійкої десенситизації і зменшення ультразвукових ознак аденоміозу. На фоні десенситизації ГГЯС призначали замісну гормональну терапію і виконували перенесення розморожених ембріонів. Частота настання вагітності становила 33,3%. Звертає на себе увагу той факт, що після застосування I методикою репродуктивної втрати становили 40%, а за II методикою репродуктивної втрати виявилися у 2 рази меншими і становили 33,3%. Цей факт ми пояснюємо тим, що попередня криоконсервація ембріонів дала можливість проведення тривалішої терапії аденоміозу. У разі проведення лікування за методикою I ми не могли проводити адекватну тривалу терапію аГнРГ, ризикуючи в подальшому не отримати власний генетичний матеріал унаслідок досягнення вираженої десенситизації ГГЯС.

Жінок зі зниженим ОР було 10. З них 7 у віці до 42 років і 3 – старше за 42 роки. Нами проведено стимуляцію функції яєчників у програмі ДРТ за довгим протоколом. Удалося отримати не більше 2 ембріонів хорошої якості, які були перенесені в порожнину матки в лікувальному циклі. Частота настання вагітності становила 20%, причому репродуктивні втрати досягли 40%.

Пацієнткам з край низьким ОР для досягнення вагітності було запропоновано використання ооцитів донора з попередньою десенситизацією гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Схематично тактика лікування безпліддя в жінок ПРВ з аденоміозом представлена на мал. 3.

Отже, аденоміоз менш впливає на стан ОР пацієнок



Мал. 3. Тактика лікування безпліддя в жінок ПРВ з аденоміозом

порівняно з ендометріодним ушкодженням яєчників. Тактика лікування безпліддя будеться залежно від стану ОР пацієнтки. Лікування є ефективним лише в жінок з нормальним ОР (частота настання вагітності становила 33,3% і 22%). Доцільно проводити індукцію суперовуляції в програмі ДРТ за довгим протоколом з подальшою криоконсервацією отриманих ембріонів. Така методика дозволяє проводити підготовчу терапію аГнРГ у необхідному обсязі і достатній тривалості, що в подальшому призводить до зниження репродуктивних утрат (див. мал. 3).

До групи 3 було включено 30 жінок, в яких було виявлено поєднання процесу (ендометріодні кісти і аденоміоз I–II ступеня поширення). Слід зазначити, що жінки з поєднанням ендометріодного ушкодження матки і яєчників були більш старшого віку порівняно з попередніми групами. Вік цих пацієнток був від 39 до 49 років, у середньому  $44,2 \pm 3,3$  року, тобто більшість пацієнток перебували за межами критичного 42-річного віку. Оцінюючи стан ОР у групі 3, нами також були зареєстровані гірші його параметри. Так, нормальний ОР з 30 пацієнток мали лише 5 жінок (16,7%), в інших 25 (83,3%) ОР був у крайній низькій.

Отже, 25 жінок групи 3 виявилися старшими за 42 роки і мали знижений і вкрай низький ОР. Спираючись на результати попередніх етапів дослідження, ці пацієнтки були розцінені як безперспективні для досягнення вагітності з використанням власних ооцитів. Їм було запропоновано хірургічне і консервативне лікування з подальшим проведенням програми ЕКЗ з використанням ооцитів донора. Лише 5 пацієнток даної групи мали нормальний ОР, але крім аденоміозу I–II ступеня поширення в них були ендометріодні кісти різних розмірів і локалізації. При цьому пацієнтки мали невеликі ендометріодні кісти до 3 см в обох яєчниках. Їм були проведені стимуляція функції яєчників у програмі ДРТ і криоконсервація отриманих ембріонів. Далі проводилися лапароскопічне видалення ендометріодних кіст, терапія аГнРГ впродовж 3–4 міс і перенесення розморожених ембріонів на тлі замісної гормональної терапії. Частота настання вагітності становила 13,3%. У 3 пацієнток реєструвалася одна велика ендометріодна кіста при інтактному другому яєчнику. На I етапі було проведено лапароскопічне видалення ендометріодної кісти. Далі проводили стимуляцію функції яєчників у програмі ДРТ. Проте вагітність не настала в жодному випадку. У 2 пацієнток реєструвалися ендометріодні кісти в обох яєчниках великих розмірів. Їм також проводило-

ся лапароскопічне видалення ендометріодних кіст. Подальше проведення програми ДРТ було неефективним.

### ВИСНОВКИ

Отже, за наявності поєданого ушкодження ендометріодним процесом яєчників і матки в переважній більшості пацієнток реєструвався знижений і вкрай низький ОР, що зумовило необхідність для досягнення вагітності використувати ооцити донора після попередньої оперативної і консервативної терапії. Навіть у жінок з нормальним ОР вагітність була досягнута лише в 13,3% випадків. Усе це робить необхідним для досягнення вагітності в жінок даної категорії, у більшості з яких вік був старше 42 років, обговорення питання про використання ооцитів донора після проведення хірургічного і консервативного лікування в необхідному обсязі.

### Тактика лечения бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом И.И. Чермак

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при наличии сочетанного повреждения эндометриодным процессом яичников и матки у большинства пациенток регистрируется низкий и крайне низкий овариальный резерв, что обуславливает необходимость использования ооцитов донора после предварительной оперативной и консервативной терапии.

**Ключевые слова:** бесплодие, поздний репродуктивный возраст, генитальный эндометриоз, лечение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян К.В. Роль гистероскопии в комплексной диагностике бесплодия у женщин // Новые направления в клинической медицине: Материалы Всерос. конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2008. – С. 279–280.
2. Аншина М.Б. Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпретация результатов, ошибки (клиническая лекция) // Probl. репродукции. – 2004. – № 2. – С. 6–14.
3. Бесплодный брак: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: Гэотар-медиа, 2005. – 611 с.
4. Вавринчук О.М. Дифференцированный подход до лапароскопичного лікування трубної безплідності / О.М. Вавринчук, О.М. Юзько // Клініч. та експерим. патологія. – 2004. – № 2, ч. 1. – С. 181.
5. Вдовиченко Ю.П. Неплідність у жінок з лейоміомою матки / Ю.П. Вдовиченко, Д.С. Ледін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 6. – С. 89–93.

# Вплив кверцетину та тіотриазоліну на вираженість оксидативного стресу у хворих на рак молочної залози з мутаціями генів MTHFR та MMP-12 після хіміотерапії та променевого лікування

I. Ф. Хурані

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

Вивчено вплив мутації генів MTHFR та MMP-12 на активність процесів перекисного окиснення ліпідів, карбонілювання білків і руйнування колагену, зумовлених хіміо- та променевою терапією у хворих на рак молочної залози. Найбільш істотно рівень малонового діальдегіду (МДА), карбонільних груп білків та оксипроліну підвищувався в пацієнтів з гомозиготною ТТ алеллю гена MTHFR, найменшими ці відхилення є в гомозигот СС (дикого типу). Застосування кверцетину та тіотриазоліну значно зменшувало явища оксидативного стресу і процеси руйнування колагену в гомо- та гетерозиготних носіїв Т-алелі і майже нівелює їх у гомозигот дикого типу гена MTHFR.

**Ключові слова:** рак молочної залози, хіміо- та променева терапія, мутації MTHFR та MMP-12, оксидативний стрес, кверцетин, тіотриазолін.

Одним з поширених ускладнень хіміо- та променевої терапії раку молочної залози (РМЗ) є розвиток запальних і склеротичних процесів у легенях, які спостерігаються майже в 90% хворих [1, 7]. Значну роль у розвитку пухлинності і пневмофіброзу відіграє оксидативний стрес, що лежить в основі механізму пошкоджувальної дії гамма-терапії і ряду цитостатичних препаратів. Вільнорадикальні сполуки реагують з мембраною клітини, вступають у процеси її обміну, ініціюють цитокині і фактори росту, запускаючи таким чином процес фіброгенезу [10].

В експерименті нами було показано, що формування хіміопротективного пневмофіброзу зумовлено генетично-детермінованими відмінностями легеневої тканини у щурів різних генетичних ліній. Зокрема, пневмофіброз асоціювався з більш високою базальною активністю прооксидантних та прозапальних ензимів НАДФН-оксидази та іНО-синтази і меншою активністю СОД у легенях дослідних щурів. Застосування кверцетину та тіотриазоліну забезпечувало зменшення дисбалансу в системі про- / антиоксидантів, ослаблювало запальну реакцію і запобігало формуванню хіміорадіоіндукованого пневмофіброзу в щурів різних генетичних ліній [2, 5].

Останнім часом у літературі широко дискутується роль мутації гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у розвитку гіперкогуляційних, ішемічних і склеротичних процесів у різних органах [8].

У попередніх дослідженнях нами було показано, що у хворих на РМЗ з гетеро- і гомозиготним типом 677Т мутації MTHFR пневмофіброз після хіміо- та променевої терапії розвивався значно частіше, ніж у хворих із С677С (диким типом генома) [4]. Можливо, це зумовлено різною активністю про- та антиоксидантних факторів.

Високу схильність до формування легеневого фіброзу в разі хронічних обструктивних захворювань легень відіграє

поліморфізм гена матричної металопротеїнази (ММП-12) АG, яка відповідає за регуляцію обміну екстрацелюлярного матриксу [9]. У гомозиготних носіїв алелі А ризик розвитку інтерстиціального пневмофіброзу зростає майже втричі [7].

Роль поліморфізму генів 677Т MTHFR та АG ММП-12 у розвитку пневмотоксичних ефектів хіміо- та променевої терапії залишається не вивченим і, на нашу думку, представляє великий науковий інтерес.

Терапія, спрямована на корекцію оксидативного стресу, судинних розладів та покращання мікроциркуляції, ефективно гальмує розвиток пневмофіброзу [5], тому застосування кверцетину та тіотриазоліну, які володіють антиоксидантним, антиагрегантним та вазодилатуючим ефектами, цілком оправдано для протекції променевих легневих пошкоджень.

**Метою нашого дослідження** було вивчити вплив мутації MTHFR та MMP-12 на рівень оксидативного стресу та можливість його корекції кверцетином та тіотриазоліном після хіміотерапії та променевого лікування у хворих на РМЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Хворі на РМЗ (n=72) були розподілені на 2 групи: А – контрольна (n=41), які отримували хіміотерапію CMF + ТТТ (СОД – 45Гр.); В – клінічна (n=31), які на тлі хіміотерапії та променевого лікування отримували кверцетин та тіотриазолін. У всіх хворих визначали поліморфну ділянку С677Т гена MTHFR та rs2276109 А-82G гена MMP-12, які ампліфікували методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів (ЛиТех, Росія). Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «Герцик» («ДНК-Технологія», Росія).

Продукти ампліфікації виявляли за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі при напрузі 10–15 V на 1 см гелю. Гелі фарбували етидіумом бромідом з наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

У сироватці крові визначали вміст МДА і карбонільних груп білків. Рівень вільного оксипроліну визначали за реакцією з пара-диметиламінобензальдегідом [3].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За поліморфізмом гена MTHFR хворі на РМЗ розподілилися так: гомозигот СС (дикий тип) – 41,7%, гетерозигот СТ – 36,1% та гомозигот ТТ – 22,2%. Тобто частота носійства мутації 677Т в гені MTHFR у хворих на РМЗ значно перевищувала таку серед здорових мешканців Подільського регіону (за даними літератури, вона становить 11%) [Н.В. Заїчко, 2010]. Отже, серед хворих на РМЗ спостерігається накопичення осіб з генетично-детермінованою схильністю до коагулопатій, ішемічних та склеротичних захворювань.

Таблиця 1  
Рівень маркерів оксидативного стресу у хворих на РМЗ залежно від генотипу МТНFR та ММП-12 (M±m)

Характеристика груп	МДА, мкмоль/л	Карбонільні групи, нмоль/мг білка
РМЗ, n=72	7,94±0,19	0,92±0,02
Розподіл за генотипом МТНFR С677Т		
МТНFR СС, n=30	6,91±0,15	0,81±0,02
МТНFR СТ, n=26	7,69±0,20	0,92±0,02
МТНFR ТТ, n=16	10,3±0,26	1,12±0,03
p <sub>3,2</sub>	<0,01	<0,01
p <sub>4,2</sub>	<0,001	<0,001
Розподіл за генотипом ММП-12		
ММП-12 АА, n=54	7,91±0,23	0,91±0,02
ММП-12 АG, n=18	8,02±0,36	0,92±0,03
ММП-12 АG + МТНFR-667Т, n=9	9,07±0,47	1,01±0,04
ММП-12 АА + МТНFR-667Т, n=33	8,57±0,29	1,00±0,03
p <sub>6,5</sub>	>0,05	>0,05
p <sub>8,7</sub>	>0,05	>0,05

Поліморфізм С677Т гена МТНFR відображався на активності оксидативних процесів у хворих на РМЗ (табл. 1). Так, у гомозиготних носіїв мутації (ТТ) рівень маркерів окисної деструкції ліпідів та білків (МДА та карбонільних груп) у сироватці крові перевищував такий у гомозигот дикого типу (СС) на 49 та 38,3% відповідно. Більш високі рівні МДА та карбонільних груп білків (на 11,3 та 13,6%) реєструвались і в гетерозигот СТ.

За аналізом маркерів оксидативного стресу залежно від поліморфізму гена ММП-12 достовірних відмінностей між носіями генотипів АА та АG не виявлено.

Хіміотерапія та променеве лікування викликало помірне збільшення вмісту вільного оксипроліну в сироватці

крові у хворих на РМЗ (табл. 2). Аналіз динаміки цього показника залежно від генотипу МТНFR показав, що деструкція колагенових білків найбільш істотно посилювалась у гомозигот ТТ: приріст рівня оксипроліну становив 42,8% проти 7,2 та 12,7% у гомозигот СС та гетерозигот СТ. Включення до лікування протекторів нівелювало небажаний вплив хіміо- та променевої терапії на обмін колагенових білків у гомозигот дикого типу і достовірно стримувало зростання вмісту оксипроліну в сироватці крові у гетеро- та гомозиготних носіїв Т-алеля.

Під впливом хіміо- та променевої терапії у хворих на РМЗ посилювались процеси пероксидації ліпідів. Так, у пацієнтів групи А вміст МДА в сироватці крові підвищився в середньому на 18,9% (табл. 3). З'ясувалось, що поліморфізм гена С677Т МТНFR асоціювався не лише з відмінностями вихідного рівня МДА (що відображає різницю в базальній активності процесів ліпопероксидації), а й значною мірою детермінував його динаміку під впливом хіміо- та радіотерапії. Так, максимальний приріст рівня МДА виявлено в гомозигот ТТ (31,1%), у той час як у гомозигот СС і, навіть, у гетерозигот СТ динаміка цього показника була практично вдвічі меншою. У разі поєднання хіміо- та променевої терапії з протекторами ознаки оксидативного пошкодження ліпідів достовірно зменшувались. Зокрема, у пацієнтів з генотипом ТТ вміст МДА зростав лише на 10,5% і зміни не сягали межі достовірності, але найкращий ефект досягався в пацієнтів з генотипом СС.

Після хіміо- та променевої терапії у пацієнтів на РМЗ також підвищувався вміст окисно-модифікованих білків, про що свідчить накопичення карбонільних груп у сироватці крові (табл. 4). Як і в попередньому випадку, найбільша динаміка реєструвалась у пацієнтів з генотипом ТТ (40%), а найменша – у пацієнтів з генотипом СС (21,1%). Комбіноване застосування кверцетину та тіотриазоліну зменшувало ознаки окисного пошкодження білків у гомозигот ТТ і практично повністю нівелювало їх у гомозигот СС.

Отже, в клінічних умовах хіміо- та радіотерапія посилює процеси окисної деструкції білків та ліпідів у хворих на РМЗ. Однією з детермінант виразності постхіміопрореневих біохімічних порушень є поліморфізм гена С677Т МТНFR. Профілактичне призначення кверцетину та тіотри-

Таблиця 2

Вплив хіміопрореневого лікування та протекторів (тіотриазоліну та кверцетину) на вміст оксипроліну в сироватці крові у хворих на РМЗ залежно від генотипу С677Т МТНFR (M±m)

Характеристика груп	Оксипролін, мкмоль/л		Динаміка, %
	До хіміопрореневого лікування	Після хіміопрореневого лікування	
1 Група А (контрольна), n=41	14,0±0,36	16,4±0,70 p<0,01	15,5±2,66
2 Група В (з протекторами), n=31	14,3±0,28	15,0±0,28 p>0,05	4,90±0,49 p <sub>1,2</sub> <0,05
Залежно від генотипу МТНFR С677Т			
3 Група А МТНFR СС, n=23	13,3±0,44	14,3±0,54 p>0,05	7,20±0,88
4 Група В МТНFR СС, n=7	13,1±0,26	13,9±0,29 p>0,05	6,37±1,39 p <sub>4,3</sub> >0,05
5 Група А МТНFR СТ, n=10	14,1±0,83	16,0±1,10 p>0,05	12,7±2,08 p <sub>5,3</sub> >0,05
6 Група В МТНFR СТ, n=16	13,9±0,26	14,5±0,27	4,67±0,65 p <sub>6,5</sub> <0,05
7 Група А МТНFR ТТ, n=8	16,1±0,30	23,0±1,22 p<0,05	42,8±7,56 p <sub>7,3</sub> <0,01
8 Група В МТНFR ТТ, n=8	16,3±0,38	17,3±0,36 p>0,05	6,43±0,59 p <sub>8,7</sub> <0,01



Таблиця 3

**Вплив хіміопроменевого лікування та протекторів (тіотриазоліну та кверцетину) на вміст малонового діальдегіду в сироватці крові у хворих на РМЗ залежно від генотипу С677Т МТНFR (M±m)**

Характеристика груп		МДА, мкмоль/л		Динаміка, %
		До хіміопроменевого лікування	Після хіміопроменевого лікування	
1	Група А (контрольна), n=41	7,89±0,26	9,47±0,41 p<0,05	18,9±1,54
2	Група В (з протекторами), n=31	8,01±0,27	8,51±0,31 p>0,05	6,36±1,43 p <sub>1,2</sub> <0,05
Залежно від генотипу МТНFR С677Т				
3	Група А МТНFR СС, n=23	6,91±0,19	7,93±0,24 p<0,05	14,7±1,49
4	Група В МТНFR СС, n=7	6,89±0,24	7,22±0,28 p>0,05	5,03±2,95 p <sub>4,3</sub> <0,05
5	Група А МТНFR СТ, n=10	8,07±0,36	9,63±0,57 p<0,05	18,8±3,03 p <sub>5,3</sub> >0,05
6	Група В МТНFR СТ, n=16	7,46±0,23	7,94±0,24 p>0,05	6,74±1,83 p <sub>6,5</sub> <0,05
7	Група А МТНFR ТТ, n=8	10,5±0,41	13,7±0,50 p<0,05	31,1±2,37 p <sub>7,3</sub> <0,05
8	Група В МТНFR ТТ, n=8	10,1±0,33	11,2±0,46 p>0,05	10,5±2,84 p <sub>8,7</sub> <0,05

Таблиця 4

**Вплив хіміопроменевого лікування та протекторів (тіотриазоліну та кверцетину) на вміст карбонільних груп білків сироватки крові у хворих на РМЗ залежно від генотипу С677Т МТНFR (M±m)**

Характеристика груп		Карбонільні групи, нмоль/мг білка		Динаміка, %
		До хіміопроменевого лікування	Після хіміопроменевого лікування	
1	Група А (контрольна), n=41	0,91±0,03	1,17±0,05 p<0,05	27,2±2,46
2	Група В (з протекторами), n=31	0,92±0,03	1,00±0,03 p>0,05	9,21±2,19 p <sub>1,2</sub> <0,05
Залежно від генотипу МТНFR С677Т				
3	Група А МТНFR СС, n=23	0,81±0,02	0,98±0,03 p<0,05	21,1±1,98
4	Група В МТНFR СС, n=7	0,79±0,03	0,89±0,06 p>0,05	12,8±8,04 p>0,05
5	Група А МТНFR СТ, n=10	0,97±0,04	1,28±0,10 p<0,05	30,8±7,01 p <sub>5,3</sub> >0,05
6	Група В МТНFR СТ, n=16	0,88±0,02	0,96±0,03 p>0,05	8,60±2,08 p <sub>6,5</sub> <0,05
7	Група А МТНFR ТТ, n=8	1,13±0,04	1,58±0,06 p<0,05	40,0±4,60 p <sub>7,3</sub> <0,05
8	Група В МТНFR ТТ, n=8	1,10±0,04	1,18±0,04 p>0,05	7,30±3,29 p <sub>8,7</sub> <0,05

азоліну достовірно зменшує небажані ефекти хіміопроменевого лікування у гомо- та гетерозиготних носіїв Т-алелі і практично нівелює їх у гомозигот дикого типу.

груп білків та рівень вільного оксипроліну у гомо- та гетерозиготних носіїв 677Т мутації гена МТНFR і майже нормалізує у носіїв дикого типу.

**ВИСНОВКИ**

1. Мутації 677Т в гені МТНFR серед хворих на РМЗ зустрічаються більш ніж у половини пацієнток, що значно перевищує їх рівень у здорових мешканців Подільського регіону.

2. Хіміо- та променева терапія у хворих на РМЗ посилює процеси окисної деструкції білків та ліпідів, особливо в осіб з гомозиготним ТТ поліморфізм гена МТНFR, проте у носіїв СС (дикого типу) зазначені відхилення є мінімальними.

3. Застосування в якості протекторів хіміо- та променевої терапії кверцетину та тіотриазоліну достовірно знижує концентрацію в сироватці крові хворих МДА, карбонільних

**Влияние кверцетина и тиотриазолина на выраженность оксидативного стресса у больных раком молочной железы с мутациями генов МТНFR и MMP-12 после химиотерапии и лучевого лечения**  
**И.Ф. Хурані**

Изучено влияние мутации генов МТНFR и MMP-12 на активность процессов перекисного окисления липидов, карбонилирования белков и разрушения коллагена, вызванных химио- и лучевой терапией у больных раком молочной железы. Наиболее существенно уровень малонового диальдегида (МДА), карбонильных

груп белков и оксипролина повышался у пациентов с гомозиготной ТТ аллелью гена MTHFR, наименьшими эти отклонения были у гомозигот СС (дикого типа).

Применение кверцетина и тиотриазолина значительно уменьшало явления оксидативного стресса и процессы разрушения коллагена у гомо- и гетерозиготных носителей Т-аллели и почти нивелировало их у гомозигот дикого типа гена MTHFR.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химио- и лучевая терапия, мутации MTHFR и MMP-12, оксидативный стресс, кверцетин, тиотриазолин.

**Quercitin and thiotriazoline effect on the severity of oxidative stress in patients with breast cancer with gene MTHFR and MMP-12 mutations after chemoradiation treatment**

**I.F. Hourani**

The influence of MTHFR and MMP-12 gene mutations on lipids peroxidation activity, protein carbonylation and the destruction of collagen caused by chemo-radio therapy in patients with breast cancer was studied. Most significantly the level of MDA, protein carbonyl and oxyprolin groups increase in patients with homozygous TT allele MTHFR gene, these deviations are the lowest in the homozygous CC (wild type).

Usage of quercitin and thiotriazoline significantly reduces oxidative stress phenomena and processes of collagen destruction in homo- and heterozygous carriers of the T-allele and almost eliminates them in the wild-type homozygote MTHFR gene.

**Key words:** breast cancer, chemo-radio therapy, MTHFR and MMP-12 mutations, oxidative stress, quercitin, thiotriazoline.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Воротынцева Н.С. Рентгенопульмонология / Н.С. Воротынцева, С.С. Голев. – М.: МИА, 2009. – 280 с.
2. Думанський Ю.В. Вплив кверцетину та тиотриазоліну на активність про- і антиоксидантних ензимів, маркери запального процесу та фіброгенезу в легенях опромінених щурів різних генетичних ліній // Ю.В. Думанський, І.Ф. Хурані // Лучевая діагностика. Лучевая терапия. – 2011. – № 3. – С. 38–42.
3. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев, Е.П. Сахабутдинова, О.И. Лекомцева, С.В. Кошикова // Клин. лабор. диагностика. – 2009. – № 1. – С. 7–9.
4. Хурані І.Ф. Вплив мутації метилентетрагідрофолатредуктази на розвиток хіміо-променевиx легеневиx ушкоджень у хворих на рак грудної залози // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2011. – Вип. 3 (42). – С. 62–65.
5. Хурані І.Ф. Генетичні передумови розвитку постпроменевого фіброзу легень у щурів // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 2. – С. 154–158.
6. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population / M. Manetti, L. Ibbamanneschi, C. Fatini et al. // J Rheumatol. – 2010. – V. 37 (9). – P. 1852–1857.
7. Giraud P. Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data / P. Giraud, J. Cosset // Bull Cancer. – 2004. – Vol. 91 (3). – P. 147–153.
8. Inflammatory profile, age of onset, and the MTHFR polymorphism in patients with multiple sclerosis / S. Alatab, A. Hossein-nezhad, K. Mirzaei et al. // J Mol Neurosci. – 2011. – Vol. 44 (1). – P. 6–11.
9. Lagente V, C, E. Macrophage metalloelastase (MMP-12) as a target for inflammatory respiratory diseases / V. Lagente, C. Le Quemant, E. Boichot // Expert Opin Ther Targets. – 2009. – V. 13 (3). – P. 287–295.
10. The specific free radical scavenger edaravone suppresses fibrosis in the bleomycin-induced and tight skin mouse models of systemic sclerosis / A. Yoshizaki, K. Yanaba, A. Ogawa et al. // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63 (10). – P. 3086–3097.

# Стан ендотелію судин при експериментальному гестозі у SHR-самиць щурів

**Е.Л. Торянік**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

У роботі доведено, що у вагітних самиць щурів зі спонтанною гіпертензією (SHR-самиці щурів) введення водного розчину N-нітро-L-аргініну викликає ознаки ендотеліальної дисфункції і підвищення рівня систолічного артеріального тиску, експресію ендотеліну, які верифікуються морфологічно. Розвиток гестозу у вагітних SHR-самиць щурів супроводжується певними структурно-функціональними змінами у матково-плацентарному комплексі, серед яких переважали розлади гемодинаміки органа.

**Ключові слова:** вагітність, гестоз, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія.

На сьогодні питання причин виникнення та патогенезу гестозу залишаються не до кінця вирішеними. Але безсумнівним досягненням медичної науки є визнання того факту, що підґрунтям розвитку гестозу є ендотеліальна дисфункція та синдром системної запальної відповіді. За сучасними уявленнями гестоз – це гострий ендотеліоз (імунозалежне запальне пошкодження ендотелію) [1, 5]. Дисфункція ендотелію, що виникає за наявності гестозу, – це, перш за все, дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних чинників (NO, простагліцин, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора), з одного боку, та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних чинників (ендотелін, супероксид-аніон, тромбоксан А<sub>2</sub>, інгібітор тканинного активатора плазміногену) – з іншого.

Ендотеліальна дисфункція при гестозі, що первинно виникає у матково-плацентарному руслі, у подальшому набуває системного характеру та поширюється на інші ділянки регіонального кровообігу (печінка, нирки, головний мозок тощо) [1, 4].

Новим та перспективним напрямком дослідження стану ендотеліальної дисфункції при експериментальному гестозі в щурів є SHR-самиці щурів. Це спеціальні трансгенні лінії щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, що є адекватною моделлю даного захворювання в людей. З цією патологією тварини народжуються.

Існує декілька трансгенних ліній тварин, які дозволяють проводити експериментальні дослідження. Проте основними тваринами для вивчення есенціальної спонтанної артеріальної гіпертензії є щури лінії SHR, яких отримують шляхом схрещення 2 трансгенних штаблів. Один з них має ендогенний промотор людського ангіотензиногену, а інший – ендогенний промотор людського реніну. Жоден з трансгенних штаблів окремо не сприяє виникненню артеріальної гіпертензії, але після процесу їх схрещення у потомства (подвійно-трансгенні лінії щурів) розвивається гостра гіпертензія з підвищенням систолічного тиску до 170–200 мм рт.ст. Такі тварини, за відсутності відповідного лікування, гинуть значно швидше, ніж нормотензивні щури [8]. Це досягнення значно розширило можливість експериментального вивчення як патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії, так і можливостей її фармакотерапії.

**Метою даної роботи** було вивчення стану ендотелію судин при гестозі у вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

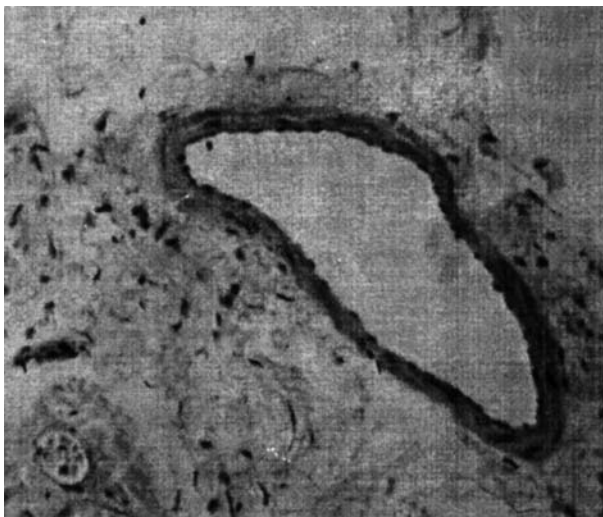
Робота виконана на 30 самиць щурів: 10 білих нелінійних самиць щурів масою 200–220 г з фізіологічним перебігом вагітності (фізіологічний контроль) та 20 вагітних SHR-самиць щурів масою 200–220 г, які були розподілені на 2 групи по 10 тварин у кожній – вагітні SHR-самиці без гестозу (група контрольної патології) та вагітні SHR-самиці з гестозом (дослідна група).

Експериментальний гестоз відтворювали шляхом підшкірного введення вагітним самицям водного розчину N-нітро- L-аргініну («Sigma», США) – потужного інгібітора синтезу оксиду азоту (NO) з 13-ї по 19-ту добу вагітності у дозі 50 мг/кг. Інгібування NO-синтетази в період гестації призводить до дефіциту ендогенного релаксуючого фактора – NO та викликає у дослідних тварин симптоми, характерні для гестозу: гіпертензію, протеїнурію, затримку внутрішньоматочного розвитку плодів [9, 10].

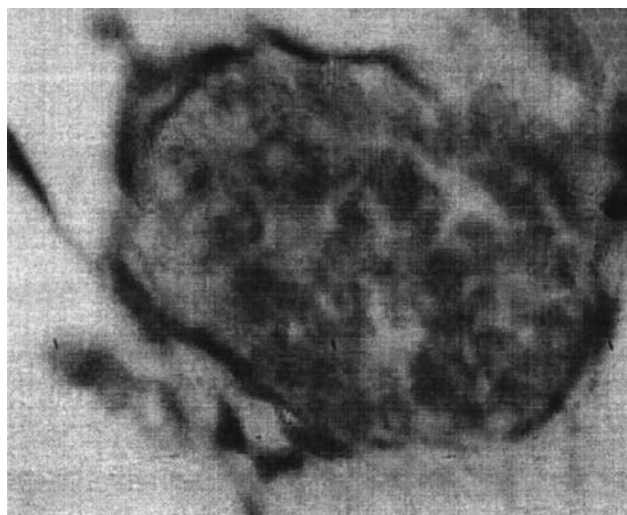
Протягом усього часу експерименту тваринам вимірювали артеріальний тиск (АТ) за допомогою тонометра LE 5001 (PANLAB, S.L. Energia, 11208940 Cornell, Іспанія). На 19-ту добу вагітності під легким ефірним наркозом проводили еваназію та розтин самок. Ступень гестозу оцінювали за динамікою показників АТ, рівнем маркера ендотеліальної дисфункції – ендотеліну в сироватці крові на 19-й день гестації. Рівень ендотеліну визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору «Ендотелін 1-21» («Bionedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», серії 985С, Австрія). Тканини матково-плацентарного комплексу досліджували морфологічно, особливу увагу приділяли стану ендотелію судин матки та материнській частині плаценти. Зразки для світлооптичного дослідження готували за загальноприйнятими методиками [6]. Морфологічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400 (Австралія) у ЦНДЛ НФаУ за участю канд. біол. наук Ю.Б. Лар'яновської. Мікрофотографування проводили цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500 з наступною обробкою зображень на комп'ютері Pentium 4G Hz за допомогою спеціальної програми Nikon View 5. Усі отримані дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних програм «Statistika 5.0». Рівень значущості становив  $p < 0,05$ . При порівнянні вибірок після того як ANOVA або ANOVA RM виявляв розбіжність між експериментальними групами, застосовували критерій Ньюмана–Кейлса [2].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

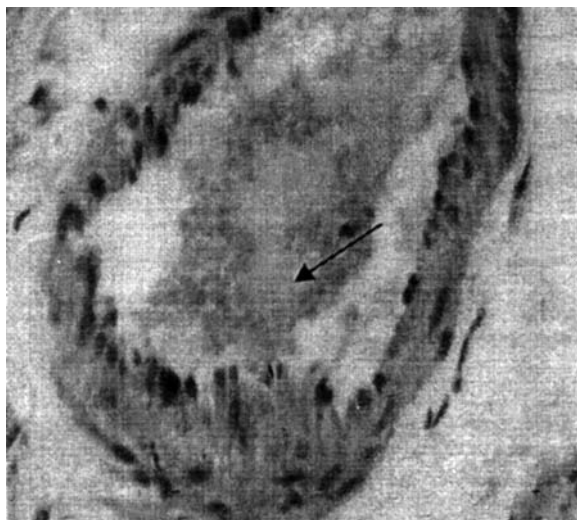
Результати проведених досліджень свідчать, що введення N-нітро-L-аргініну супроводжувалося стійким підвищенням систолічного артеріального тиску у SHR-самиць щурів майже в 1,5–2 рази порівняно з тваринами з фізіологічним перебігом вагітності, при цьому у SHR-самиць з гестозом він був на 20 % вище, ніж у вагітних SHR-самиць без гестозу (таблиця). Це є наслідком дефіциту NO, що зумовлено інгібуванням NO-синтетази. Оксид азоту викликає багато функцій, серед них головними є: підтримка



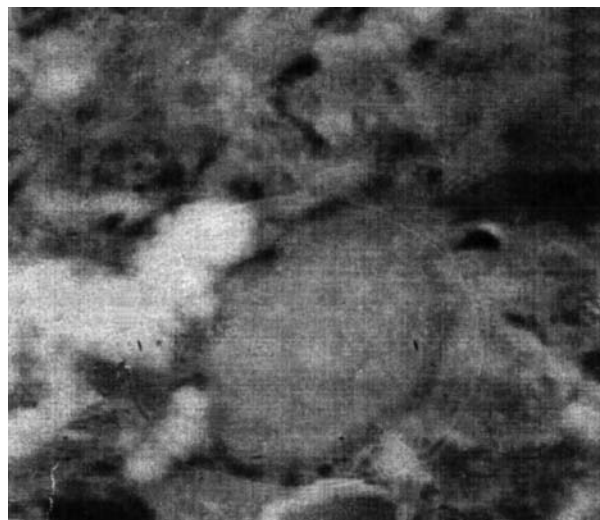
**Мал. 1.** Стан кровоносних судин матки вагітних самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності. 19-й день гестації: морфоструктура судинної стінки нормальна, виражений шар ендотеліальних клітин, заповнений кров'ю, але капіляри не тромбовані.  
Фарб. гематоксиліном та еозином, x 400



**Мал. 2.** Стан кровоносних судин матки вагітних SHR-самиць щурів без гестозу. 19-й день гестації: стан судинної стінки нормальний, шар ендотелію не пошкоджений, тромбоз та перивазальний склероз відсутні.  
Фарб. гематоксиліном та еозином, x 400



**Мал. 3.** Стан кровоносних судин матки вагітних SHR-самиць щурів з гестозом, 7-й день гестації: проліферація ендотелію, часткове розпущення судинної стінки (стрілка), адгезія формених елементів крові до ендотеліальних клітин, формування тромбу.  
Фарб. гематоксиліном та еозином, x 4000



**Мал. 4.** Стан кровоносних судин матки вагітних SHR-самиць щурів з гестозом. 19-й день гестації: повна відсутність ендотелію, плазма у просвіті, елементи дистрофії і компенсаторна проліферація клітин ендотелію.  
Фарб. гематоксиліном та еозином, x 400

судинного тонуусу та забезпечення адекватної адаптації серцево-судинної системи до вагітності, антиагрегантна, протизапальна [3–5]. Отже, зниження рівня NO і гіпертензія, що виникла у вагітних SHR-самиць, певною мірою відображають судинні розлади, які спостерігаються при гестозі в людини. Відомо, що при патологічних станах, які супроводжуються ураженням ендотелію, підвищується рівень ендотеліну-1 – найпотужнішого ендогенного вазоконстриктора. У разі гестозу рівень ендотеліну в плазмі крові у 2–3 рази вищий, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. Синтез ендотеліну активізується в умовах гіпоксії та оксидативного стресу [3, 7, 10].

Цей факт було встановлено і в наших експериментах (див. таблицю). Так, у групі SHR-тварин контрольної патології вміст ендотеліну збільшився в 1,6 разу порівняно з вагітними самками групи інтактного контролю, а в дослідній групі – в 1,8 разу відповідно. Експресія ендотеліну під впливом N-нітро-L-аргініну супроводжувалась патологічними змінами в судинах матки та плаценти, що було підтверджено морфологічними дослідженнями (мал. 1, 2).

У мікропрепаратах тканин матки та материнської частини плаценти досить чітко простежувались ознаки ендотеліальної дисфункції: пошкодження ендотеліального ша-



Динаміка показників систолічного артеріального тиску і вмісту ендотеліну на моделі гестозу у вагітних SHR-самиць щурів ( $x \pm Sx$ )

Показники	День гестації	Експериментальні групи		
		Самиці щурів з фізіологічним перебігом вагітності (фізіологічний контроль)	Вагітні SHR-самиці щурів без гестозу (контрольна група)	Вагітні SHR-самиці щурів з гестозом (дослідна група)
АТ	12	118,40 ± 2,01	136,60 ± 2,37	138,00 ± 3,36
	19	112,30 ± 3,07	168,5 ± 3,25*	199,80 ± 6,51*/**
Ендотелін, умов. од.	12	4,13 ± 0,46	6,54 ± 0,19	6,88 ± 0,20
	19	5,04 ± 0,32	9,34 ± 0,18*	10,50 ± 0,21*/**

Примітки: \* –  $p < 0,05$  щодо показників 12-го дня гестації; \*\* –  $p < 0,05$  щодо показників групи контролю.

ру артерій дрібного та середнього калібру, агрегація еритроцитів, у деяких випадках відокремлення формених елементів від плазми. Виявлялись крайове стояння лімфоцитів та їх адгезія до ендотелію, розпушення судинної стінки, злущення ендотеліоцитів та дистрофічні зміни в них. В окремих артеріях спостерігалась компенсаторна проліферація ендотелію, тромбози (мал. 3, 4).

### ВИСНОВКИ

1. Введення N-нітро-L-аргініну в дозі 50 мг/кг протягом 7 діб викликає у вагітних SHR-самиць щурів ознаки ендотеліальної дисфункції, підвищення рівня систолічного артеріального тиску, експресію ендотеліну, які верифікуються морфологічно.

2. У вагітних SHR-самиць щурів показники АТ і ендотеліну в плазмі крові підвищувалися майже у 2 рази порівняно з показниками самиць щурів із фізіологічним перебігом вагітності.

3. Розвиток гестозу у вагітних SHR-самиць щурів супроводжується певними структурно-функціональними змінами у матково-плацентарному комплексі, серед яких переважали розлади гемодинаміки органа.

### Состояние эндотелия сосудов при экспериментальном гестозе у SHR-самок крыс

Э.Л. Торьяник

В работе доказано, что у беременных самок крыс со спонтанной гипертензией (SHR-самки крыс) введение водного раствора N-нитро-L-аргинина вызывает признаки эндотелиальной дисфункции и повышение уровня систолического артериального давления, экспрессию эндотелина, которые верифицируются морфологически. Развитие гестоза у беременных SHR-самок крыс сопровождается определенными структурно-функциональными изменениями в маточно-плацентарном комплексе, среди которых преобладали расстройства гемодинамики органа.

**Ключевые слова:** беременность, гестоз, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия.

### Status at vascular endothelial of experimental preeclampsia in SHR-female rats

E.L. Toryanik

It is proved that pregnant female rats, spontaneously hypertensive (SHR-female rats) the introduction of an aqueous solution N<sup>2</sup>-nitro-L-arginine causes the symptoms of endothelial dysfunction and increased systolic blood pressure, the expression of endothelin, which are morphologically verified. Development of preeclampsia in pregnant SHR-female rats is accompanied by certain structural and functional changes in the utero-placental complex, dominated by hemodynamic disturbances body.

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, endothelial dysfunction, arterial hypertension.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные нарушения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. – Новосибирск, 1997. – 506 с.
2. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
3. Венцківський Б.М. Гестози вагітних / Б.М. Венцківський, В.М. Запорожан, А.Я. Сенчук – К.: Аконті, 2002. – 112 с.
4. Зайченко Г.В. Вплив глюкозаміну гідрохлориду на перебіг ендотеліальної дисфункції при експериментальному гестозі у щурів // Вісник фармації. – 2009. – № 1 (57). – С. 58–62.
5. Макацарія А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д. Макацарія, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. – М.: ООО «Медгагенство», 2006. – 448 с.
6. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. – М.: Медицина, Ленингр. отд., 1969. – 424 с.
7. Мозговая Е.В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика / Е.В. Мозговая, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко – СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2003. – 32 с.
8. Чекман І.С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку / І.С. Чекман, Я.М. Корнійкова, Р.С. Довгань // Ліки. – 2007. – № 1–2. – С. 10–13.
9. Meher S. Nitric oxide for preventing preeclampsia and its complications / S. Meher, L. Duley // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – № 2. – Art. – CD006490.
10. Vanderlelie I.I. Chronic nitric oxide synthase inhibition in pregnant rats does not result in placental oxidative stress / I.I. Vanderlelie, A.V. Percins // Hypertens Pregnancy. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 103–114.

## НАШИ ПРАВИЛА:

из букв в помеченных клетках сложите ключевое слово и пришлите на адрес редакции на открытке с пометкой «КОНКУРС КРОССВОРДОВ», ЗЖ №9 или на электронную почту редакции office@zdr.kiev.ua

**до 31 декабря 2011 г. (по почтовому штемпелю).**

По телефону, факсу и другими способами ответы не принимаются. Не забудьте указать свои имя, фамилию и точный адрес.

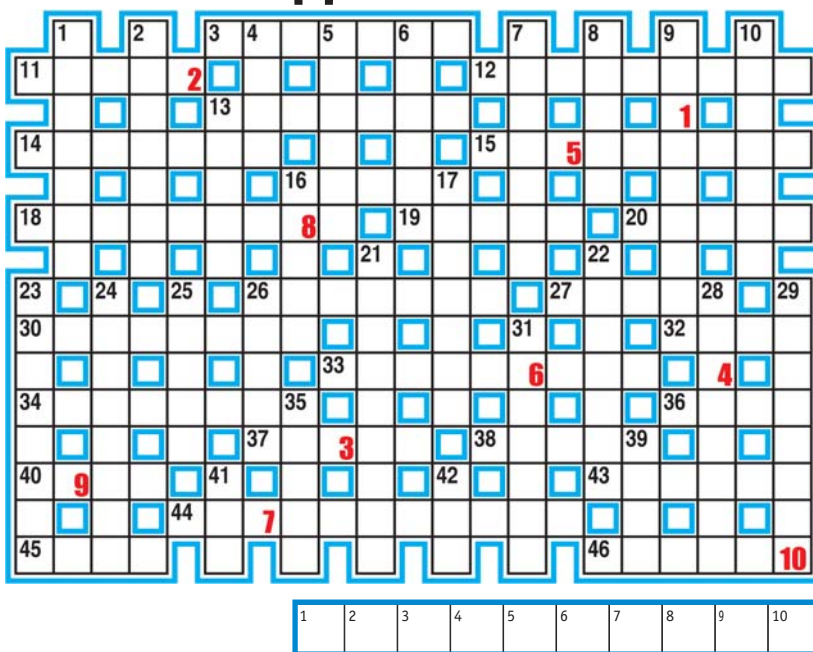
Победители конкурса кроссвордов опубликованного в журнале «Здоровье женщины» №7/2011

1. Ковтун О.С., г. Киев
2. Ткаченко В.В., г. Донецк
3. Новикова С.В., г. Сумы
4. Логинова В.В., г. Киев
5. Филатова В.А., г. Симферополь.

**Первые пять счастливых, кто правильно разгадает кроссворд, получат приз – банное полотенце**



## КРОССВОРД



### ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

3. Важнейшим пигментом этого вкусного и сладкого корнеплода является каротин, источник витамина А.
11. Доброкачественное полое образование яичника с жидким содержимым.
12. Воспаление небных миндалин.
13. Контрацептив, предназначенный для ввода в матку женщины.
14. Часть глаза, по которой судят о цвете глаз.
15. «Сердечный» врач.
16. Возбудитель инфекционных заболеваний.
18. Метод лечения болезней силами природы, без лекарств.
19. Нижняя часть, кончик ушной раковины.
20. Этот элемент необходим для нормальной работы нервной и сердечно-сосудистой систем. Он регулирует электрохимические процессы, происходящие в тканях сердца и различных мышцах.
26. Воспалительное или воспалительно-дистрофическое поражение тонкой кишки, приводящее при хроническом течении к атрофии ее слизистой оболочки.
27. Учреждение для хранения документов.
30. Разлитое гнойное воспаление мягких тканей.
32. Климатический курорт в Крыму.
33. Лодыжка.
34. Полиеновый противогрибковый антибиотик, высокоактивный в отношении дрожжеподобных грибов рода Candida.
36. Приспособление для коррекции зрения.
37. Старинная альтернатива варежкам и перчаткам.
38. Адский камень для прижигания ранок.
40. Туловище человека.
43. Игра на корте.
44. Состояние сердца, при котором отдельные группы мышечных волокон сердечной мышцы сокращаются разрозненно и нескоординированно, вследствие чего сердце теряет способность совершать согласованные сокращения, что приводит к неэффективности работы этого органа.
45. Поражение в тканях тела от внешнего воздействия.
46. Алкалоид пуринового ряда. Содержится в различных напитках, в малых дозах оказывает стимулирующее воздействие на нервную систему.

### ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Самый крупный род растений семейства пасленовые, часто сравниваемый с томатами. В народной медицине его ягоды известны своими мочегонными, противовоспалительными и обезболивающими свойствами.
2. Острый гнойный тиреоидит.
4. Карантинное заболевание человека.
5. Старинный перевязочный материал, состоящий из нитей расщипанной ветоши (хлопковой или льняной).
6. Американский диатезам.
7. Это лекарственное растение присутствует практически в каждом из многочисленных сборов для спринцеваний.
8. Богиня жизни и здоровья, покровительница плодородия и материнства в древнеегипетской мифологии.
9. Обычная система лечения, называемая так в противоположность гомеопатии.
10. Липома.
13. Клейкая лента, порода собак и шотландский виски.
16. Удивительной длины спаржевая фасоль. Уважается как вкусное и целебное растение.
17. Смазочный материал, применяется не только в технических, но и в медицинских целях.
21. Червеобразное движение пищеварительного аппарата.
22. Воспаление слизистой оболочки прямой кишки.
23. Клапанное устройство, регулирующее переход содержимого из одного органа организма в другой.
24. Полисахарид, получаемый термической обработкой картофельного или кукурузного крахмала.
25. Зловоние, отвратительный запах.
26. Синоним слова «фермент».
28. Инстинктивное желание, побуждающее индивида действовать в направлении удовлетворения этого желания.
29. Фигурный кабачок.
31. Площадка для приема солнечных ванн.
35. Содержимое брюшной полости.
39. Высушенная трава.
41. В медицине этот злак издавна применяется для лечения неосложненных случаев диареи.
42. Лиственное дерево. Отвар из его коры тормозит всасывание холестерина.

Обраний...  
проти вірусів, бактерій, пухлинних клітин \_

Б  
И

# Лаферобіон

Випускається у формі ін'єкцій та супозиторіїв

Рекомбінантний інтерферон альфа 2-в



Р.П. супозиторіїв № 534/109-30020000 від 20.07.09  
Р.П. ін'єкцій: № 228/09-300200000 від 20.07.09



Україна, 03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 9  
тел./факс: (044) 529-21-93, [www.biofarma.ua](http://www.biofarma.ua)





## Впевнений шлях подолання інфекцій

# ГЕПАЦЕФ КОМБІ



Гепациф® Комбі 2.0 г №1 – перший вітчизняний цефалоспорин III покоління (цефоперазон), захищений інгібітором β-лактамаз – сульбактамом<sup>1</sup>.

- Сульбактам не тільки інактивує β-лактамази, але і потенціює бактерицидну активність цефоперазону<sup>2</sup>.
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* і *Acinetobacter spp.*<sup>3</sup>.
- Природна активність проти синегнійної палички і неферментуючих бактерій<sup>2</sup>.

1. За даними ТОВ Моріон станом на 1 жовтня 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).  
2. Згідно Інструкції до препарату Гепациф Комбі.  
3. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия // Руководство для врачей, Москва, 2009, стр. 62.

Регістраційне посвідчення UA/10752/01/01



Додаткова інформація по продукту  
**0 800 307 000\***  
\* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей

 ARTERIUM