ISSN 1992-5921

Здоровье женщины

№9 (75) ‘2012

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ 9

АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 32

БЕРЕМЕННОСТЬ И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 66

СЕКСУАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН ЭЛЕГАНТНОГО ВОЗРАСТА 76

ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ 114

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ ЭНДОМЕТРИОЗА 121

ЖЕНЩИНЫ И ВЕС: ИСТОРИЯ БОРЬБЫ 168

Новинка!
Вперше в Україні!

КАТАРІЯ

Для швидкого полегшення симптомів циститу

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

Курс лікування 2 дні по 1 саше 3 р/добу

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
КАТАРІЯ Р.П. МОЗ України № UA/12090/01/01 від 28.03.2012 р. **Склад.** 1 саше (5,6 г гранул) містить натрію цитрату 4 г. **Лікарська форма.** Гранули. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в урології. Код АТС G04B X. Натрію цитрат метаболізується в бікарбонат, який сприяє регресії дизурії, що спостерігається при циститі, зменшує кислотність сечі, спричинюючи підлужування. **Показання для застосування.** Полегшення симптомів циститу у жінок. **Спосіб застосування та дози.** Жінки (дорослі): вміст одного саше розчинити в склянці води. Приймати внутрішньо по 1 саше 3 рази на добу протягом 48 годин. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до натрію цитрату та компонентів препарату. Протипоказаний пацієнткам із цукровим діабетом, серцевими захворюваннями, артеріальною гіпертензією, захворюваннями нирок або пацієнткам, які знаходяться на низькосольовій дієті. **Побічні ефекти.** У поодиноких випадках – шкірні висипання, біль у животі. **Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП 289 (А), РІКО Індл.Ареа Чопанкі, Бхіваді (Радж.), Індія. **Категорія відпуску.** Без рецепта.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я

IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині - здоров'я нації

16 - 19 квітня 2013 **Україна, Київ, ВЦ «КиївЕкспоПлаза»**

За підтримки:

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

Організатори:

Національна академія медичних наук України

МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

- Науково-практичні програми з усіх медичних спеціалізацій
- Підвищення кваліфікації, обмін досвідом
- Школи та майстер класи на діючому обладнанні
- Зарубіжні доповідачі-експерти

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 361-07-21 marketing@lmt.kiev.ua

www.lmt.kiev.ua

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 9 (75)/2012

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

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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598
По вопросам подписки или приобретения обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию или на сайт: www.medexpert.org.ua

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО
Ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Протокол № 9 от 14.11.2012 г.

Подписано к печати 29.11.2012 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, 2012
© Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2012
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 2012
© Институт стратегических исследований МЗ Украины, 2012
© Ассоциация перинатологов Украины, 2012
© ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины», 2012

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ
ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраинский научно-практический журнал

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

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

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

Р. А. Моисеенко,
первый заместитель Министра здравоохранения Украины

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Д.О. Бахтиярова
Е.С. Щербинская,
канд. мед. наук

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

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

Научные редакторы
А. Е. Дубчак*, д-р мед. наук, профессор*
Г.К. Степанковская*, д-р мед. наук, профессор*

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ
И.Н. Лукавенко
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
А.А. Попильнюк
РЕКЛАМА
И. Арестович
ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР
Т. Я. Малацай
КОРРЕКТОР
Л. В. Сухих
ДИЗАЙН И ВЕРСТКА
А. А. Бондаренко

Председатель редакционной коллегии
В. В. Каминский

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

СОДЕРЖАНИЕ 9 (75)/2012

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Венозный тромбоэмболизм в акушерской практике
А.А. Биркун III 9

НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

Маммология: на стыке специальностей 16

Санофи поддержала Всемирный день борьбы против рака молочной железы в Украине 20

Національна Медична Премія 21

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Наукові дослідження з гінекології, проведені у 2005–2009 роках (за матеріалами дисертаційних робіт, затверджених Проблемною комісією «Акушерство та гінекологія» МОЗ України)
В.М. Запорожан, В.В. Подольський, І.Б. Вовк.....23

Аномальные маточные кровотечения репродуктивного возраста – современное состояние проблемы, средства коррекции
Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук, Т.В. Герасимова.....32

Результати та перспективи впровадження кредитної системи в безперервному професійному розвитку лікарів та провізорів
Ю.П. Вдовиченко, О.М. Вернер, В.В. Краснов 37

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осложнения беременности у женщин, рожденных преждевременно
Ariane Boivin PhD, Zhong-Cheng Luo MD PhD, Francois Audibert MD, Benoit Mвsse PhD, Francine Lefebvre MD, Rejean Tessier PhD, Anne Monique Nuyt MD.....39

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Сучасний менеджмент діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія (Огляд літератури)
Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан.....45

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клинический опыт применения натурального витамина Е в комплексной терапии предменструального синдрома
Е.Н. Борис, Л.Н. Онищик, Р.Р. Ткачук 54

Інноваційний підхід до лікування при доброякісних процесах матки та грудних залоз
В.В. Сімрок 60

Вагітність і порушення функції щитоподібної залози
В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, Н.С. Вереснюк 66

Тактика ведення жінок з патологією шийки матки під час вагітності
О.В. Горбунова, І.Е. Злочевська 70

Современные аспекты терапии пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов малого таза в амбулаторной практике
А.Л. Тихомиров.....72

ЖЕНСКАЯ СЕКСОЛОГИЯ

Сексуальное здоровье как составляющая качества жизни женщин элегантного возраста
О.В. Ромащенко, С.Н. Мельников, В.В. Билоголовская, С.Б. Коваль, Л.Б. Ященко.....76

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Трансформація кваліфікаційних характеристик спеціаліста з управління охороною здоров'я
М.В. Шевченко.....83

АКУШЕРСТВО

Эссенциальные фосфолипиды и их лечебно-профилактические возможности в акушерстве
В.И. Медведь, А.С. Богданова, И.Н. Грицай 86

Прогнозування та профілактика акушерської та перинатальної патології у жінок із безпліддям в анамнезі
Ю.П. Вдовиченко, А.М. Шлемкевич 89

Обоснованность превентивного назначения L-аргинина в I триместре беременности при гестационной эндотелиопатии
Д.Г. Коньков, А.В. Старовер.....92

Скрининговый метод диагностики гестационной эндотелиопатии
Д.Г. Коньков, А.В. Старовер.....98

Иммунологические параллели и профилактика осложнений варикозной болезни у родильниц
В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк, С.Д. Коваль, П.А. Лихолай.....102

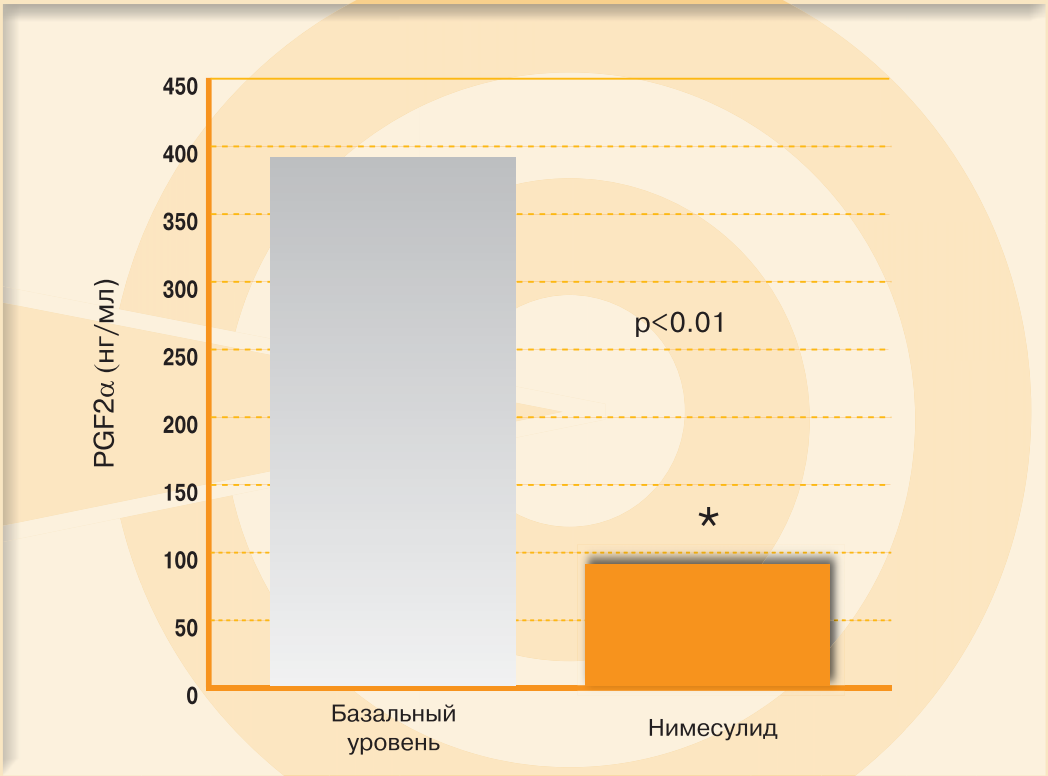
Визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології і ранньої ембріональної летальності в Україні
М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов, П.М. Веропотвелян, Д.О. Нестерчук, П.С. Горук, В.М. Костинець 108

нимесулид

Нимесил®

- 30 пакетиков с гранулятом для приготовления суспензии
- 100мг в каждом пакетике по 100мг два раза в сутки
- курс лечения до 15 дней

Уменьшение концентрации PGF2α в менструальных выделениях на фоне лечения нимесулидом



* Bianchi M, Ehrlich GE, Facchinetti F, et al. Clinical applications of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainsford KD, editor. Nimesulide. Actions and uses. Basel: Birkh user, 2005. pp.245-313

Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L, et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind study versus diclofenac. Drugs Today 2001;37(Suppl B):39-45

Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhea? Drugs Today 2001;37(Suppl B):31-8

PI NeUA /1445/01/01 від 07.07.2004

Производитель: Лаборатория Менарини С.А., Испания

Более 1400 пациенток в клинических исследованиях подтвердили значительную эффективность нимесулида в уменьшении боли при первичной дисменореи.*

Представительство в Украине:
02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29
тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Лікарська форма. Гранули для приготування суспензії для перорального застосування. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС М01А Х17. **Показання.** Лікування гострого болю. Симптоматичне лікування остеоартриту із больовим синдромом. Первинна дисменорея. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції, які мали місце в минулому (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце у минулому. Виразка шлунка чи дванадцятипалої кишки у фазі загострення, рецидивуючі виразки чи кровотечі у травному тракті, цереброваскулярні кровотечі або інші ураження, які супроводжуються кровотечами. Тяжкі порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Тяжка ниркова недостатність. Печінкова недостатність. Діти віком до 12 років. Третій триместр вагітності та період годування груддю. Підвищена температура тіла та грипоподібні симптоми, підозра на гостру хірургічну патологію. Не застосовувати одночасно з іншими препаратами, що потенційно можуть бути причиною гепатотоксичних реакцій. Алкоголізм та наркотична залежність. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту. Лабораторні аналізи. Іноді: Порушення з боку нервової системи. Судинні розлади. Порушення з боку дихальних шляхів. Порушення з боку шкіри та її придатків. Загальні порушення та місцеві реакції на препарат. Рідко: Порушення з боку кровеносної та лімфатичної систем. Розлади імунної системи. Розлади метаболізму. Психіатричні розлади. Порушення з боку органу зору. Серцеві розлади. Порушення з боку дихальних шляхів. Порушення з боку нирок та сечовидільної системи. Дуже рідко: Порушення з боку слухового апарату та лабіринту. Порушення з боку печінки та жовчовидільної системи.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

СОДЕРЖАНИЕ 9 (75)/2012

Профілактика плацентарної дисфункції з позицій індивідуальних особливостей організму жінки
В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко, Г.Л. Лавриненко, О.В. Волченко, С.В. Лісковський ...114

Особливості перебігу переношеної вагітності, пологів та стану новонароджених
Ю.Я. Круть, Н.Ю. Богуславська 117

ГИНЕКОЛОГИЯ

Ефективність використання комбінованого препарату ОФОР у комплексній терапії гострого сальпінгоофориту
А.Я. Сенчук, І.О. Доскоч, Л.М. Дмітриченко, С.В. Іваненко.....124

Интерферон альфа-2b рекомбинантный – местное применение в схемах лечения патологии шейки матки
Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук 128

Оптимизация периоперационного ведения пациенток с патологическими процессами шейки матки
О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Т. Овчаренко, Е.В. Милютин, В.И. Останина 132

Сучасні підходи до місцевого лікування кандидозного вульвовагініту
В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Т.С. Коновалова.....135

Тактика ведення жінок репродуктивного віку з дисфункцією яєчників на тлі дифузної фіброзно-кістозної мастопатії
Н.О. Данкович, Н.М. Галишич.....141

Вікові особливості структурно-функціонального стану тканин пародонта та кісткової тканини у жінок
І.П. Мазур, О.М. Ступницька.....143

TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Периконцепційна профілактика і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом
В.О. Бенюк, О.А. Диндар, П.О. Лихолай 151

Клініко-епідеміологічні аспекти хронічних запальних захворювань статевих органів у ВІЛ-інфікованих жінок
В.В. Подольський, А.В. Волошин.....157

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Перспективи використання убіхінону в онкологічній практиці
І.Ф. Хурані, Т.В. Ткачук, Т.Ю. Губанова, Л.В. Кушнір 161

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Доцільність подальшого культивування кріоконсервованих ембріонів третього дня розвитку при невдалих попередніх спробах використання допоміжних репродуктивних технологій
Ю.П. Вдовиченко, І.Є. Палига, К.В. Граждан 166

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Женщины и вес: история борьбы.....168

ТРИХОПОЛ®

1 таблетка містить метронідазолу 250 мг · 1 таблетка вагінальна містить метронідазолу 500 мг

ТРИХОПОЛ® (метронідазол) – препарат вибору для лікування бактеріального вагінозу та урогенітального трихомоніазу, згідно рекомендацій Центру з контролю та попередження захворювань (CDC)

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- бактеріальний вагіноз
- урогенітальний трихомоніаз
- неспецифічний вагініт
- лямбліоз
- інфекції, спричинені анаеробними мікроорганізмами
- комбінована терапія виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої *Helicobacter pylori*
- амебіаз

ГЕВІРАН

Відтепер герпес знатиме своє місце!

ацикловір · 400 мг, 800 мг · таблетки, вкриті оболонкою

ГЕВІРАН (ацикловір) – противірусний засіб, активний щодо збудників:

- ***простого герпесу (HSV-1, HSV-2)***
- ***вітряної віспи***
- ***оперізувального лишаю (VZV)***
- ***вірусу Епштейн-Барр (EBV)***
- ***цитомегаловірусу (CMV)***

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- герпетична інфекція, спричинена вірусом простого герпесу, у тому числі статевих органів
- оперізувальний лишай
- вітряна віспа

polpharma

Люди допомагають Людям!

Трихопол® *Діюча речовина:* 1 таблетка містить метронідазолу 250 мг; 1 таблетка вагінальна містить метронідазолу 500 мг; допоміжні речовини. *Форма випуску.* Таблетки; таблетки вагінальні. *Фармакотерапевтична група.* Антибактеріальні засоби для системного застосування. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології. Похідні імідазолу. *Показання до застосування.* Інфекції, що спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: амебіаз; урогенітальний трихомоніаз; неспецифічні вагініти; лямбліоз, ін. In vivo – трихомонадний вагініт, неспецифічні вагініти. *Побічні реакції.* Легкі розлади травного каналу; головний біль, гіперемія, свербіж шкіри, висипання; ін. *In vivo* – кандидозний кольпіт, вагініт, біль у животі, вульвіт, ін. *Фармакологічні властивості.* Метронідазол має протипротозойну та антибактеріальною дією, легко проникає всередину одноклітинних організмів, найпростіших і бактерій, активний щодо *Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia. Entamoeba histolytica і Balantidium coli*, грамнегативних і грампозитивних паличок, грампозитивних коків. *In vivo* – діє на вагінальні бактерії. *Умови відпуску.* За рецептом. *Р.П. МОЗ України:* №UA/1306/01/01 від 11.10.2010; №UA/1306/02/01 від 26.08.2008. *Виробник.* ФЗ «Польфарма» С. А. або АТ «Медана Фарма», Польща.

Гевіран *Діюча речовина:* 1 таблетка містить ацикловіру 400 мг або 800 мг; допоміжні речовини. *Форма випуску.* Таблетки, вкриті оболонкою. *Фармакотерапевтична група.* Противірусні засоби для системного застосування. *Показання до застосування.* Інфекції, спричинені вірусом вітряної віспи і оперізувального лишаю; простого герпесу шкіри і слизових оболонок; ураження простим герпесом органів статевої системи. *Побічні реакції.* Нудота, блювання, пронос, біль у животі, головний біль, запаморочення, свербіж, висипи, ін. *Фармакологічні властивості.* Гевіран – противірусний препарат, активний щодо простого герпесу, вітряної віспи та оперізувального лишаю і меншою мірою щодо вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу. При цитомегаловірусній інфекції фосфорилювання ацикловіру частково здійснюється за допомогою специфічного ензиму. *Умови відпуску.* За рецептом. *Р.П. МОЗ України:* №UA/7565/01/02, №UA/7565/01/03 від 15.01.2008. *Виробник.* Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща.
Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Затверджено до друку: листопад, 2012 р.

Представництво ЗФ «Полфарма» С.А. в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, м. Київ, 04070. Тел.: (044) 498-90-07, факс: (044) 498-93-87. E-mail: office@polpharma.ua - www.polpharma.ua

Журнал «Здоровье Женщины»

является официальным изданием Ассоциации перинатологов Украины,

которая входит в состав Ассоциации
акушеров-гинекологов Украины

Журнал сертифицирован для проведения непрерывного профессионального последипломного обучения врачей

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

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

Ответы на вопросы следует присылать в редакцию по почте или на электронный адрес.
Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua
Почтовый адрес: 03039, г. Киев, ул. Голосеевская, 13, оф. 6.
Необходимый минимум – 90% правильных ответов.
Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

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

За правильные ответы на тесты к статье: «Комплексне лікування жінок з хронічним рецидивним генітальнимгерпесом, асоційованим з інфекціями, що поширюються статевим шляхом» (І.Б.Вовк, А.Г.Корнацька, О.Ю.Борисюк)::
1. Марьян О.
2. Коцюбинская Т.И.
3. Совит Н.Б.
4. Закирова Е.А.

За правильные ответы на тесты к статье: «Канефрон® Н у профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень при захворюваннях сечовидільної системи у вагітних» (В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, А.Г. Місюра):
1. Малова В.П.
2. Андрущенко О.С.

За правильные ответы на тесты к статье: «Особливості кардіоваскулярного ризику у пацієнток з синдромом полікістозу яєчників» (Мітченко О.І., Корнацька А.Г., Романов В.Ю., Сопко О.В.):
1. Салькова Л.М.
2. Илюк Т.А.
3. Баган А.В.
4. Малова В.П.

За правильные ответы на тесты к статье: «Особливості гормонального гомеостазу у жінок із загрозою переривання вагітності ранніх термінів» (Трохимович О.В.):
1. Старовит А.Г.
2. Салькова Л.М.
3. Буряк М.С.
4. Малова В.П.
5. Пришляк Г.В.
6. Дорожко О.М.
7. Вахтина Е.М.
8. Крамаренко С.Ю.
9. Пикулина В.А.
10. Илюк Т.А.
11. Горин Т.И.
12. Мельничук В.К.
13. Вагнер В.В.
14. Рекечинская Е.С.
15. Пинченко Л.Г.
16. Совит Н.Б.
17. Артеменко Е.И.
18. Садова М.А.
19. Таланкин А.Ю.

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

Венозный тромбоэмболизм в акушерской практике

А.А. Биркун III

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

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) является значительной угрозой для здоровья и жизни женщины в период беременности и характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности в перинатальный период. Эффективность борьбы с ВТЭ во многом зависит от осведомленности практических врачей о проблеме. В данном обзоре представлены актуальные сведения об эпидемиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике ВТЭ в акушерской практике.

Ключевые слова: *венозный тромбоэмболизм, беременность, ТЭЛА, антикоагулянтная терапия.*

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ), также известный как венозная тромбоэмболическая болезнь, объединяет две группы нарушений – тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ). Развитие ВТЭ в период беременности представляет значительную угрозу для здоровья и жизни женщины, что подтверждается высокими показателями заболеваемости и смертности как в дородовой, так и в послеродовой период. Основной причиной развития ВТЭ у беременных является гиперкоагуляция – важнейший компонент физиологической подготовки женского организма к интранатальной кровопотере. Ряд дополнительных факторов риска существенно повышают вероятность развития осложнений, которые приводят к летальному исходу. Эффективность мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности, прежде всего зависит от согласованной работы акушерско-гинекологической и анестезиологической служб, в основе которой лежит разностороннее знание проблемы. Большое значение в борьбе с ВТЭ имеет внедрение комплексных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболизма (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2007; Bates et al., 2008; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011), которые демонстрируют свою эффективность в большинстве стран Западной Европы и в США. В Украине на государственном уровне утвержден лишь один клинический протокол, регламентирующий меры профилактики тромботических осложнений, главным образом, ТЭЛА (Наказ МОЗ України №329, 2007), тогда как официальные рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА и ТГВ отсутствуют. В данном обзоре представлены современные сведения об эпидемиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике ВТЭ в акушерской практике.

Эпидемиология. ВТЭ представляет собой одну из основных причин материнской смертности (Bourjeily et al., 2010). В США и Западной Европе, где в настоящее время успешно предотвращают и излечивают акушерские кровотечения, ВТЭ занимает первую позицию в структуре материнской смертности, тогда как в развивающихся странах главной причиной смерти беременных и родильниц попрежнему является кровотечение (James, 2009). Распространенность ВТЭ в антенатальный период составляет от 5 до 12 случаев на 10 000 беременностей, что в 7–10 раз выше, чем у небеременных женщин соответствующего возраста (Bourjeily et al., 2010). Риск развития ВТЭ одинаков для всех трех триместров беременности (Ray and Chan, 1999). Среди беременных приблизительно 80% случаев ВТЭ представлены ТГВ, а остальные 20% – ТЭЛА (James et al., 2006). На послеродовой период приходится одна треть всех случаев ТГВ и половина случаев ТЭЛА, связанных с беременностью (James, 2009). Распространенность ВТЭ в постнатальный период составляет 3–7 случаев на 10 000 родов (в 15–35 раз выше, чем у небеременных) (Bourjeily et al., 2010).

В Украине эмболизм (термин, объединяющий ВТЭ и эмболию околоплодными водами) занял первое место в структуре материнской смертности в 2001, 2002, 2004 и 2006 гг., второе место в 2003 и 2005 гг., и третье место в 2007 г., уступив кровотечениям и экстрагенитальной патологии (Каминский В.В. и соавт., 2009).

Факторы риска. Повышенный риск развития ВТЭ в пренатальный и (или) постнатальный периоды связан с наличием таких факторов, как: тромбофилия, ВТЭ в собственном анамнезе, ВТЭ в семейном анамнезе, тромбоз поверхностных вен, индекс массы тела более 25 кг/м^2, иммобилизация в дородовой период, искусственное оплодотворение, курение, кровотечение (связанное или не связанное с оперативным вмешательством), инфекция (восходящий путь или как осложнение кесарева сечения), задержка внутриутробного развития, преэклампсия, кесарево сечение, возраст более 35 лет, многоплодная беременность, послеродовое медикаментозное подавление лактации препаратами эстрогенов, травма, болезни сердца, серповидноклеточная анемия, волчанка, сахарный диабет, артериальная гипертензия, неукротимая рвота, нарушения водно-электролитного и (или) кислотно-основного баланса, гемотрансфузия, принадлежность к черной расе, послеродовой эндометрит (Daniel et al., 1967; James et al., 2006; Baschat et al., 2007; Bourjeily et al., 2010). В частности, операция кесарева сечения сопровождается девятикратным повышением риска ВТЭ по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути (Macklon and Greer, 1996).

Согласно утвержденному Министерством здравоохранения Украины клиническому протоколу «Профілактика тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології» (Наказ МОЗ України №329, 2007), вероятность развития ТЭЛА в перинатальный период определяется принадлежностью беременных и родильниц к одной из четырех категорий риска (табл. 1).

Патогенез. Основные изменения, предрасполагающие к развитию ВТЭ в период беременности и в послеродовой период, характеризуются триадой Вирхова – венозный застой, повреждение сосудов и гиперкоагуляция. Венозный застой у беременных обусловлен прогестерон-индуцированной релаксацией гладкомышечной ткани сосудов, сдавлением тазовых вен и нижней полой вены беременной маткой, а также компрессией левой подвздошной вены пульсирующей правой подвздошной артерией (Bourjeily et al., 2010). Повреждение эндотелия сосудов может происходить как при родах через естественные ро-

Таблица 1

Категории риска ТЭЛА в период беременности, после родов и после кесарева сечения (Наказ МОЗ України №329, 2007)

Категория риска	Группа пациентов
Низкий	Отсутствие факторов риска или наличие <3 факторов из числа приведенных ниже: возраст >35 лет, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^2 или масса тела >80 кг), варикоз вен, артериальная гипертензия. Акушерские факторы риска: кесарево сечение, беременность >4, преэклампсия, длительный малоподвижный режим, послеродовое кровотечение и др.*
Средний	ТЭЛА в анамнезе и биологические факторы риска (тромбофилии). Экстренное кесарево сечение. Наличие ≥3 факторов риска (из числа приведенных выше).
Высокий	ТЭЛА неуточненной этиологии в анамнезе. ТЭЛА в течение предшествующей беременности или на фоне приема эстрогенов.
Очень высокий	Несколько случаев ТЭЛА в анамнезе. Антикоагулянтная профилактика перед беременностью в связи с развитием ТЭЛА, вызванной тромбофилией.

довые пути, так и при оперативном родоразрешении. Особого внимания заслуживают физиологические изменения системы свертываемости крови, направленные на защиту женского организма от кровопотери в родах. Под действием эстрогенов в печени усиливается синтез некоторых прокоагулянтных белков, возрастает концентрация VII, VIII, X факторов свертываемости, фактора фон Виллебранда, значительно повышается уровень фибриногена (Bremme, 2003). Кроме того, снижается антикоагулянтная активность протеина S и возрастает резистентность к активированному протеину C (Clark et al., 1998). В результате усиленной выработки ингибиторов активатора плазминогена I и II типа, а также пониженного содержания тканевого активатора плазминогена подавляется фибринолиз, что обусловливает замедленное растворение тромба (Rosenkranz et al., 2008). Немаловажно, что описанные изменения в системе свертывания крови и, следовательно, повышенный риск ВТЭ могут отчасти сохраняться вплоть до 8-й недели послеродового периода (Bremme, 2003). Это наблюдение оправдывает рекомендованные сроки антикоагулянтной терапии в послеродовой период (см. ниже).

Диагностика. Гиподиагностика ВТЭ представляет собой серьезную проблему, поскольку при нелеченных тромбоэмболических осложнениях уровень смертности может достигать 30%, тогда как при должной диагностике и лечении этот показатель снижается до 8% (Carson et al., 1992). Учитывая высокий уровень смертности в результате ТЭЛА, при возникновении подозрения на тромбоэмболическое осложнение необходимо немедленно начать терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ) и продолжать ее вплоть до исключения диагноза (Bourjeily et al., 2010).

Диагностика ТГВ. Так как даже бессимптомный ТГВ может осложниться развитием ТЭЛА, диагностика и последующее лечение этого состояния имеют чрезвычайно важное значение. У беременных ТГВ чаще возникает в глубоких проксимальных венах левой нижней конечности (Ray and Chan, 1999), что объясняется характерной для беременности компрессией левой подвздошной вены.

Двумя наиболее распространенными клиническими проявлениями ТГВ являются боль и отек конечности. Эти симптомы наблюдаются более чем у 80% беременных с ТГВ (James et al., 2005). К дополнительным проявлениям ТГВ относятся локальные покраснение, повышение температуры и болезненность, пальпируемый тяж, соответствующий тромбированному участку сосуда, положительный симптом Гоманса (возникновение боли по задней поверхности голени и в подколенной области при пассивном тыльном сгибании стопы) и положительная проба Ловенберга (возникновение боли дистально по отношению к манжете тонометра, быстро накачанной до 180 мм рт. ст.) (Baschat et al., 2007; Belfort et al., 2010). В действительности, специфичность большинства из вышеуказанных клинических проявлений составляет менее 50%, и с помощью объективных инструментальных методов обследования диагноз ТГВ подтверждается лишь у трети пациентов с подобными симптомами (Sandler et al., 1984).

В течение продолжительного времени «золотым стандартом» инструментальной диагностики ТГВ считали контрастную венографию (Chan and Ginsberg, 2002). Тем не менее, учитывая инвазивность методики и потенциально неблагоприятное влияние ионизирующего излучения, этот метод перешел в разряд вспомогательных.

Среди инструментальных методов исследования предпочтение в настоящее время отдают компрессионному ультразвуковому сканированию, которое представляет собой неинвазивный метод, обладающий высоким уровнем чувствительности и специфичности при диагностике проксимального ТГВ (Kearon et al., 1998). Ограничением этого метода является недостаточная точность при диагностировании изолированного ТГВ голени и изолированного тромбоза подвздошной вены. При подозрении на тромбоз подвздошной вены целесообразно использовать компьютерную томографию или магнитно-резонансное сканирование, причем последний метод обладает существенно большей чувствительностью (Chan and Ginsberg, 2002).

Еще одним неинвазивным методом диагностики ТГВ является импедансная плетизмография. Этот метод безопасен для беременных и его можно с успехом применять для выявления обструктивного проксимального ТГВ, тогда как к необструктивным тромбам (включая большинство изолированных тромбов голени) импедансная плетизмография нечувствительна (Prandoni and Mannucci, 1999).

Дополнительным методом диагностики ТГВ может также служить анализ концентрации D-димера, который является продуктом расщепления фибрина. Однако специфичность данного метода в период беременности и в послеродовой период считается недостаточно высокой для того, чтобы рекомендовать его в качестве самостоятельного метода диагностики ТГВ (Bourjeily et al., 2010).

Диагностика ТЭЛА. Диагностика острой ТЭЛА у беременных в целом сходна с таковой у небеременных (James, 2009). Наиболее распространенными симптомами острой ТЭЛА, которые наблюдаются у 90% пациентов, являются учащенное дыхание (более 20 в 1 мин) и тахикардия (более 100 в 1 мин) (Stein et al., 1991). Также ТЭЛА может характеризоваться кашлем, болью в области грудной

клетки, чувством страха, хрипами, кровохарканьем, лихорадкой, усиленным потоотделением, цианозом и изменениями аускультативных данных (акцент второго тона, ритм галопа, патологические шумы) (Baschat et al., 2007; Belfort et al., 2010). Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности, такие, как набухание яремных вен, увеличение печени и расщепление второго сердечного тона, обычно наблюдаются при выключении по меньшей мере 50% легочного кровотока (Belfort et al., 2010). Подобная картина соответствует массивной ТЭЛА, которая зачастую сопровождается нарушениями сознания (Fedullo and Tapson, 2003).

При массивной ТЭЛА на электрокардиограмме можно увидеть признаки острого *cor pulmonale*, а именно: отклонение электрической оси сердца вправо (картина S1-Q3-T3) и неспецифическую инверсию зубца *T*. Однако нужно учитывать, что «классическая» картина S1-Q3-T3 наблюдается только у 10% пациентов с подтвержденной ТЭЛА (Leclerc, 1994).

В комплекс обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА входит измерение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2). Низкие значения PaO_2 у пациента с подозрением на ТЭЛА свидетельствуют о целесообразности начала антикоагулянтной терапии до окончательного подтверждения диагноза (Belfort et al., 2010). В то же время нормальные значения PaO_2 не исключают легочную эмболию, поскольку у 29% пациентов с ТЭЛА возрастом менее 40 лет показатели PaO_2 превышают 80 мм рт. ст. (Green et al., 1992).

У 30–80% больных с ТЭЛА при эхокардиографии определяются патологические изменения размера и функции правого желудочка, а именно: расширение полости и гипокинезия стенки правого желудочка, а также трикуспидальная регургитация при отсутствии предсуществующих изменений со стороны легочной артерии и левого сердца (Baschat et al., 2007).

Учитывая потенциальные тератогенные и онкогенные эффекты, использование лучевых методов диагностики для исключения ТЭЛА у беременных требует тщательной оценки соотношения польза–риск. Как правило, смертность, связанная с нелеченной ТЭЛА, по своей значимости существенно превосходит возможный тератогенный и онкогенный риск для плода (Bourjeily et al., 2010).

Патологические изменения на рентгенограмме грудной клетки выявляют у 70% пациентов с ТЭЛА (Rosenow et al., 1981). Наиболее распространенными рентгенографическими признаками ТЭЛА являются плевральный выпот, инфильтративная тень, ателектаз и элевация купола диафрагмы (Belfort et al., 2010). В целом рентгенография органов грудной клетки представляет собой вспомогательный диагностический метод и применяется преимущественно для исключения другой патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем; ее не следует использовать в качестве основного метода диагностики ТЭЛА (Baschat et al., 2007).

Большое значение в диагностике ТЭЛА придают вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии (ВПС). Перфузионное сканирование предполагает визуализацию сосудистых структур легких после внутривенного введения макроагрегатов альбумина, меченных радиоактивными изотопами (Baschat et al., 2007). При вентиляционном сканировании радиоактивные изотопы попадают в легкие ингаляционным путем, после чего их распределение оценивают в гамма-камере. Последующее сравнение вентиляционного и перфузионного изображений позволяет определить вероятность ТЭЛА, которую оценивают как низкую, умеренную или высокую. По данным ВПС, диагноз подтверждается более чем у 90% пациентов с высокой вероятностью ТЭЛА (Baschat et al., 2007).

Преимущество компьютерной томографической ангиографии (спиральная КТА) легких по сравнению с ВПС состоит в том, что компьютерная томография позволяет исключить другие жизнеугрожающие состояния, такие, как, например, расслаивающая аневризма аорты (Bourjeily et al., 2010). Однако при аналогичном или меньшем уровне облучения плода, спиральная КТА оказывает значительно (в 150 раз) большее радиационное воздействие на грудные железы беременной, чем ВПС (Bourjeily et al., 2010).

До появления спиральной КТА золотым стандартом диагностики ТЭЛА считали внутривенную контрастную артериографию легких (далее артериография) (Baschat et al., 2007). Эта методика инвазивна и предполагает катетеризацию крупной вены (обычно правой бедренной вены). Диагноз ТЭЛА подтверждается выявлением внутреннего дефекта наполнения легочной артерии в двух проекциях. Чувствительность артериографии близка к 100%, однако она снижается до 98% для долевых эмболов, 90% для сегментарных эмболов и 66% для субсегментарных эмболов (Stein et al., 1992). Риск, связанный с проведением артериографии, определяется необходимостью катетеризации сосуда и использованием контраста. Этот метод исследования характеризуется 4–5% уровнем заболеваемости и 0,2–0,3% уровнем смертности (Belfort et al., 2010). Наиболее серьезные осложнения наблюдаются у пациентов с выраженной легочной гипертензией и конечно-диастолическим давлением в правом желудочке выше 20 мм рт. ст. (Mills et al., 1980). Артериография рекомендована в тех случаях, когда результаты первичных неинвазивных диагностических методов не поддаются однозначной трактовке, не коррелируют с клиническими проявлениями или указывают на умеренную вероятность ТЭЛА (Belfort et al., 2010).

Еще одним современным методом диагностики ТЭЛА является магнитно-резонансная ангиография (МРА), предполагающая проведение магнитно-резонансной томографии при внутривенном введении гадолиния. Чувствительность и специфичность этого метода достигают соответственно 100% и 95% (Meaney et al., 1997). В технологии МРА не используют ионизирующее излучение, поэтому она представляет собой привлекательную альтернативу спиральной КТА и артериографии при диагностике ТЭЛА у беременных (Baschat et al., 2007).

Лечение. Пациенткам с впервые выявленным ВТЭ, диагностированным в период беременности, показана антикоагулянтная терапия. Препаратами выбора являются НФГ и НМГ, поскольку они обладают благоприятным профилем эффективности и безопасности (Baschat et al., 2007).

Если клиническая картина отчетливо свидетельствует в пользу ВТЭ, антикоагулянтную терапию гепарином нужно начинать до окончательного подтверждения диагноза, чтобы свести к минимуму риск развития ТЭЛА (Belfort et al., 2010). Быстрого антикоагулянтного эффекта можно добиться первичным внутривенным болюсным введением НФГ в дозе 70–100 ЕД/кг (Hirsch, 1991). При массивной ТЭЛА рекомендованная первоначальная доза НФГ составляет 15 000 ЕД (Moser and Fedullo, 1983). Терапевтическими считаются дозы гепарина, способствующие увеличению активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ) в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормой (Belfort et al., 2010). Коррекцию внутривенных доз гепарина целесообразно проводить каждые 4 ч вплоть до достижения должного антикоагулянтного эффекта. Со-

гласно мнению большинства исследователей, внутривенное введение гепарина рекомендуется продолжать в течение 5–7 дней (Belfort et al., 2010).

Для лечения женщин с острыми проявлениями ВТЭ Американское объединение торакальных врачей (*American College of Chest Physicians*) рекомендует использовать корригированные дозы НМГ на протяжении всей беременности или внутривенное введение НФГ в течение по меньшей мере 5 дней с последующим переходом на корригированные дозы НФГ или НМГ до окончания беременности и на протяжении, не менее 6 нед послеродового периода (Bates et al., 2004). Под корригированной дозой подразумевают: НФГ подкожно каждые 12 ч в дозах, необходимых для поддержания аЧТВ в терапевтическом диапазоне, а также корригированные по массе тела терапевтические дозы НМГ (далтепарин 200 ЕД/кг или тинзапарин 175 ЕД/кг один раз в день, или далтепарин 100 ЕД/кг каждые 12 ч, или эноксапарин 1 мг/кг каждые 12 ч) (Bates et al., 2004).

НМГ и НФГ в равной мере эффективны и безопасны (Kearon et al., 2006). Преимущества НМГ перед НФГ сводятся к большему периоду полужизни и лучшей биодоступности, а также меньшему риску развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (Bourjeily et al., 2010). В случаях, когда может возникнуть необходимость в срочной ликвидации антикоагулянтного эффекта (например, при высоком риске кровотечения или предстоящем оперативном вмешательстве), предпочтение отдают НФГ.

Немаловажным также является риск развития серьезных осложнений региональной анестезии (эпидуральные или спинальные гематомы), который характерен для женщин, получавших НМГ в течение предшествующих 12–24 ч, тогда как антикоагулянтный эффект НФГ, как правило, ликвидируется уже через 6 часов после отмены препарата (James, 2009). В связи с этим при достижении 37-й недели беременности, когда применение региональной анестезии может потребоваться в любой момент, рекомендуется перевод пациенток с НМГ на НФГ (Belfort et al., 2010).

При родоразрешении через естественные родовые пути риск массивного кровотечения у женщин, получающих антикоагулянты, незначителен. Однако если планируют кесарево сечение, необходимо принять решение о прекращении либо продолжении антикоагулянтной терапии исходя прежде всего из риска развития ВТЭ осложнений.

Belfort и соавторы (2010) предложили следующие основные варианты ведения пациенток, которым угрожает развитие ТЭЛА и для которых планируют родоразрешение путем кесарева сечения:

а) продолжить антикоагулянтную терапию в терапевтических дозах. Этот подход рекомендован для беременных из группы максимального риска (например, недавняя ТЭЛА, илеофеморальный тромбоз, механический протез сердечного клапана). В таких случаях критерием эффективности проводимой терапии является достижение и удержание показателя аЧТВ на уровне, превышающем норму в 1,5 раза;

б) снизить дозу НФГ. Для пациенток с незначительным риском развития ТЭЛА дозу гепарина можно снизить до профилактической (5000 ЕД каждые 12 ч). Применение НФГ в этой дозе при оперативном вмешательстве не приводит к усиленной кровопотере;

в) прекратить или приостановить терапию НФГ. При повышенном риске операционной кровопотери от гепарина можно временно воздержаться, однако в интраоперационный период с профилактической целью рекомендовано использовать компрессионные чулки (Belfort et al., 2010).

Для срочной ликвидации эффектов НФГ или НМГ может быть использован протаминсульфат (Belfort et al., 2010). Если пациентка входит в роды при продолжающейся терапии варфарином, риск кровотечения возрастает как при родоразрешении путем кесарева сечения, так и при родах через естественные родовые пути. Парентеральное введение витамина К позволяет восстановить функцию факторов свертывания в течение 12 ч. В неотложных случаях, а также при недостаточной эффективности витамина К для возмещения факторов свертываемости назначают свежезамороженная плазма (Belfort et al., 2010).

Для того чтобы уменьшить вероятность развития кровотечения в послеродовой период, антикоагулянтную терапию следует возобновлять не ранее чем через 12 ч после родоразрешения через естественные родовые пути и не ранее чем через 24 ч после кесарева сечения (James, 2009). До тех пор, пока не возобновится антикоагулянтная терапия, в качестве средства тромбопрофилактики необходимо использовать компрессионные чулки. После снижения риска послеродового кровотечения, пациенток, которым необходимо продолжить антикоагулянтную терапию в течение 6 нед, можно перевести на прием варфарина (James, 2009). Преимуществом этого препарата является то, что он совместим с естественным вскармливанием (McKenna et al., 1983). Женщины, которые перенесли ВТЭ-осложнение во время беременности, должны продолжать прием варфарина после родов в течение по меньшей мере 3–6 мес (James, 2009).

Таблица 2

Профилактика ТЭЛА в акушерстве (Наказ МОЗ України №329)

Категория риска	В период беременности	После родов или кесарева сечения
Низкий	Не применять антикоагулянты.	Рутинно* не применять антикоагулянты. Механические методы профилактики.
Средний	Рутинно не применять антикоагулянты. Механические методы профилактики.	Высокие профилактические дозы НМГ. Средние дозы НМГ при кесаревом сечении без дополнительных факторов риска. Использовать в течение 6-8 нед после родов. Механические методы профилактики.
Высокий	Высокие профилактические дозы НМГ. Механические методы профилактики.	Высокие профилактические дозы НМГ в течение 6-8 нед после родов.
Очень высокий	I триместр – лечебные дозы НФГ. II и III триместр – НМГ и механические методы профилактики.	После антикоагулянтов† – непрямые антикоагулянты в течение трех месяцев. Механические методы профилактики.

Примечание: Средние профилактические дозы НМГ: <3400 ЕД (эноксапарин – 20 мг, надропарин – 0,3 мл, далтепарин – 2500 ЕД один раз в день подкожно); высокие профилактические дозы НМГ: >3400 ЕД (эноксапарин – 40 мг, надропарин – 0,4 мл, далтепарин – 3500 ЕД за одно или два введения подкожно). * Не ясно, чем методически отличается рекомендация «рутинно (надо полагать, однообразно, или неизменно) не применять антикоагулянты» от просто «не применять антикоагулянты». † Здесь, вероятно, имеются в виду прямые антикоагулянты.

При тромбоэмболиях, угрожающих жизни, можно использовать тромболитическую терапию (Turrentine et al., 1995). Хотя тромболитики эффективны при раннем лечении массивной ТЭЛА, в других акушерских случаях ВТЭ, как свидетельствуют показатели смертности, сочетанная терапия тромболитиками и гепарином не обладает преимуществами по сравнению с монотерапией гепарином (Belfort et al., 2010). Кроме того, тромболитическую терапию не рекомендуется проводить в течение 10 дней после физиологических родов или кесарева сечения в связи с высоким риском кровотечения (Moran et al., 1989).

Профилактика. Профилактическая дородовая и послеродовая антикоагулянтная терапия показана пациенткам с тромбофилиями высокой степени риска при отсутствии личных или семейных (родственники первого порядка) анамнестических данных в пользу венозного тромбоза, а также пациенткам с тромбофилиями низкой степени риска при наличии личных или семейных анамнестических данных в пользу тромбоза вен (Baschat et al., 2007). Кроме того, профилактическая антикоагулянтная терапия в послеродовой период оправдана для всех пациенток с тромбофилиями низкой степени риска и без анамнестических данных в пользу венозного тромбоза, которые перенесли кесарево сечение (Baschat et al., 2007).

Оптимальной методикой профилактики ВТЭ для пациенток из группы высокого риска является комбинация механических методов (компрессионные чулки) и низких доз гепарина (Belfort et al., 2010). НФГ с целью профилактики может быть назначен под контролем аЧТВ по следующей схеме: 5000–7500 ЕД каждые 12 ч в течение I триместра, 7500–10000 ЕД каждые 12 ч в течение II триместра и 10 000 ЕД каждые 12 ч в течение III триместра беременности (Belfort et al., 2010). Альтернативой НФГ являются НМГ (далтепарин 5000 ЕД один или два раза в день, эноксапарин 40 мг один или два раза в день). Целесообразность проведения сугубо периоперационной профилактики (при кесаревом сечении) может рассматриваться для лиц с ожирением, а также для женщин, которые длительное время находились на постельном режиме (Belfort et al., 2010).

Установка фильтра в нижнюю полую вену показана пациенткам с абсолютными противопоказаниями к проведению антикоагулянтной терапии, а также женщинам, для которых антикоагулянтная терапия оказалась неэффективной (Baschat et al., 2007). Наличие временного кава-фильтра позволяет прекратить антикоагулянтную терапию в интранатальный период и в то же время избежать серьезных ВТЭ-осложнений (Kawamata et al., 2005).

Министерством здравоохранения Украины (Наказ МОЗ України №329, 2007) рекомендованы меры профилактики ТЭЛА в дородовой и послеродовой периоды в зависимости от указанных выше категорий риска (табл. 2).

Венозний тромбоемболізм в акушерській практиці
О.О. Біркун III

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) є значною загрозою для здоров'я та життя жінки в період вагітності і характеризується високими показниками захворюваності та смертності у перинатальний період. Ефективність боротьби з ВТЕ здебільшого залежить від поінформованості практичних лікарів щодо проблеми. У даному огляді наведені актуальні відомості про епідеміологію, патогенез, діагностику, лікування та профілактику ВТЕ в акушерській практиці.

Ключові слова: *венозний тромбоемболізм, вагітність, ТЕЛА, антикоагулянтна терапія.*

Venous thromboembolism in obstetrical practice
A.A. Birkun III

Venous thromboembolism (VTE) represents significant threat for health and life of pregnant woman, and demonstrates high morbidity and mortality values for a perinatal period. Effectiveness of VTE control to a large extent depends on awareness of practitioners about the problem. Up-to-date knowledge on VTE epidemiology, pathogenesis, diagnostics, treatment and prophylaxis in obstetrical practice is presented in this review.

Key words: *venous thromboembolism, pregnancy, pulmonary embolism, anticoagulant therapy.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Каминский В.В. Материнская смертность и место эмболий в ее структуре / Каминский В.В., Жук С.И., Медведь В.И. // Жіночий лікар. – 2009. – № 2. – С. 4.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології» від 15.06.2007 №329 [Електронний ресурс] / Офіціальний веб–сайт Міністерства охорони здоров'я України. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070615_329.html
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy // Obstetrics & Gynecology. – 2011. – Vol. 118. – P. 718–729.
4. Baschat A.A. Obstetrics: Normal and problem pregnancies. 5th ed. / Baschat A.A., Galan H.L., Ross M.G., Gabbe S.G. // In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. – Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. – 2007. – 1391 p.
5. Bates S.M. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy / Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S. // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 627–644.
6. Bates S.M. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 844–886.
7. Belfort M.A. Critical Care Obstetrics. 5th ed. / Belfort M.A., Saade G., Foley M.R. et al. // – Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Limited. – 2010. – 750 p.
8. Bourjeily G. Pulmonary embolism in pregnancy / Bourjeily G., Paidas M., Khalil H. et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9713). – P. 500–512.
9. Bremme K.A. Haemostatic changes in pregnancy / Bremme K.A. // Best Pract Res Clin Haematol. – 2003. – Vol. 16. – P. 153–168.
10. Carson J.L. The clinical course of pulmonary embolism / Carson J.L., Kelley M.A., Duff A. et al. // N Engl J Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 1240–1245.
11. Chan W.S. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy / Chan W.S. and Ginsberg J.S. // Thromb Res. – 2002. – Vol. 107. – P. 85–91.
12. Clark P. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy / Clark P., Brennand J., Conkie J.A. et al. // Thromb Haemost. – 1998. – Vol. 79. – P. 1166–1170.
13. Daniel D.G. Puerperal thromboembolism and suppression of lactation / Daniel D.G., Campbell H., Turnbull A.C. // Lancet. – 1967. – Vol. 2. – P. 287–289.
14. Fedullo P. The evaluation of suspected pulmonary embolism / Fedullo P. and Tapson V. // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 1247–1256.
15. Green R. Pulmonary embolism in younger adults / Green R., Meyer T., Dunn M., Glassroth J. // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1507–1511.
16. Hirsch J. Heparin / Hirsch J. // N Engl J Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1565–1574.
17. James A.H. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period / James A.H., Tapson V.F., Goldhaber S.Z. // Am J Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 193. – P. 216–219.
18. James A.H. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality / James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R., Myers E.R. // Am J Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 194. – P. 1311–1315.
19. James A.H. Venous Thromboembolism in Pregnancy / James A.H. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2009. – Vol. 29. – P. 326–331.
20. Kasper D.L. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. / Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S.

et al. // – New York: McGraw–Hill Medical Publishing Division. – 2008. – 2958 p.
21. Kawamata K. Experience of temporary inferior vena cava filters inserted in the perinatal period to prevent pulmonary embolism in pregnant women with deep vein thrombosis / Kawamata K., Chiba Y., Tanaka R. et al. // J Vasc Surg. – 2005. – Vol. 41. – P. 652–656.
22. Kearon C. Comparison of fixed–dose weight–adjuested unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism / Kearon C., Ginsberg J., Julian J.A. // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – P. 935–942.
23. Kearon C. Noninvasive diagnos is of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative [see comments] / Kearon C., Julian J.A., Newman T.E., Ginsberg J.S. // Annals of Internal Medicine. – 1998. – Vol. 128. – P. 663–677.
24. Leclerc J.R. Pulmonary embolism / Leclerc J.R. // In: Rakel R.E., ed. Conn's Current Therapy. – Philadelphia: WB Saunders. – 1994. – P. 199–205.
25. Macklon N. Venous thromboembolic disease in obstet–rics and gynecology: the Scottish experience / Macklon N., Greer I. // Scott Med J. – 1996. – Vol. 41. – P. 83.
26. McKenna R. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? / McKenna R., Cole E.R., Vasan U. // J Pediatr . – 1983. – Vol. 103. – P. 325–327.
27. Meaney J. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography / Meaney J., Weg J., Chenevert T., et al. // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1422–1427.
28. Mills S.R. The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series / Mills S.R., Jackson D.C., Older R.A. et al. // Radiology. – 1980. – Vol. 136. – P. 295–299.
29. Moran K.T. The role of thrombolytic therapy in surgical practice / Moran K.T., Jewell E.R., Persson A.V. // Br J Surg. – 1989. – Vol. 76. – P. 298–304.
30. Moser K.M. Venous thromboembolism: threes simple decisions (part 2) / Moser K.M. and Fedullo P.E. // Chest. – 1983. – Vol. 83. – P. 256–260.
31. Piazza G. Acute pulmonary embolism / Piazza G. and Goldhaber S.Z. // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 42–47.
32. Prandoni P. Deep-vein thrombosis of the lower limbs: diagnosis and management / Prandoni P. and Mannucci P.M. // Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. – 1999. – Vol. 12. – P. 533–554.
33. Ray J.G. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta analysis of the period of risk and the leg of presentation / Ray J.G., Chan W.S. // Obstet Gynecol Surv. – 1999. – Vol. 54. – P. 265–271.
34. Rosenkranz A. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy / Rosenkranz A., Hiden M., Leschnik B. et al. // Thromb Haemost. – 2008. – Vol. 99. – P. 331–337.
35. Rosenow E.C. III. Pulmonary embolism / Rosenow E.C. III, Osmundson P.J., Brown M.L. // Mayo Clin Proc. – 1981. – Vol. 56. – P. 161–178.
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management // London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2007. – 17 p. (Green–top guideline; no. 28).
37. Sandler D.A. Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram / Sandler D.A., Martin J.F., Duncan J.S. et al. // Lancet. – 1984. – Vol. 2. – P. 716–719.
38. Stein P. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease / Stein P., Terrin M., Hales C. et al. // Chest. – 1991. – Vol. 100. – P. 598–603.
39. Stein P. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism / Stein P., Athanasoulis C., Alavi A. et al. // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 462–468.
40. Turrentine M.A. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy / Turrentine M.A., Braems G., Ramirez M.M. // Obstet Gynecol Surv. – 1995. – Vol. 50. – P. 534–541.

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

У беременных венозный застой обусловлен:
- ❑ увеличением общего периферического сосудистого сопротивления;
- ❑ компрессией нижней полой вены, тазовых вен и левой подвздошной вены;
- ❑ снижением объема циркулирующей крови;
- ❑ релаксацией гладкомышечной ткани сосудов под действием прогестерона.

Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности включают:
- ❑ усиление фибринолитической активности;
- ❑ рост содержания тканевого активатора плазминогена;
- ❑ повышение концентрации факторов VII, VIII, X;
- ❑ увеличение содержания фибриногена.

К наиболее распространенным клиническим проявлениям тромбоза глубоких вен (ТГВ) относятся:
- ❑ одышка и тахикардия;
- ❑ боль и отек конечности;
- ❑ гипотензия и уменьшение диуреза;
- ❑ гиперемия и пигментация кожи.

Какой из нижеперечисленных методов в настоящее время является предпочтительным для диагностики ТГВ?
- ❑ контрастная венография;
- ❑ магнитно-резонансное сканирование;
- ❑ импедансная плетизмография;
- ❑ компрессионное ультразвуковое сканирование.

Каковы недостатки диагностики ТГВ при помощи компрессионного ультразвукового сканирования?
- ❑ высокая инвазивность;
- ❑ низкая чувствительность при диагностике проксимального ТГВ;
- ❑ недостаточная точность при диагностировании изолированных тромбоза подвздошной вены и ТГВ голени;
- ❑ неблагоприятное влияние ионизирующего излучения.

Каковы наиболее распространенные клинические проявления тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)?
- ❑ тахикардия;
- ❑ отек конечности;
- ❑ учащенное дыхание;
- ❑ боль.

Электрокардиографические (ЭКГ) признаки острой ТЭЛА включают:
- ❑ расщепление зубца *R*;
- ❑ S1-Q3-T3;
- ❑ инверсию зубца *T*;
- ❑ укорочение интервала *P–Q*.

Распространенность «классической» ЭКГ-картины S1-Q3-T3 среди пациентов с подтвержденной ТЭЛА составляет:
- ❑ 95%;
- ❑ 10%;
- ❑ 55%;
- ❑ 70%.

Нормальные значения парциального давления кислорода в артериальной крови:
- ❑ не регистрируются у пациентов с подтвержденной ТЭЛА;
- ❑ не исключают легочную эмболию;
- ❑ позволяют отказаться от проведения антикоагулянтной терапии;
- ❑ позволяют исключить ТЭЛА.

В рамках диагностики ТЭЛА рентгенография органов грудной клетки:
- ❑ не должна использоваться в качестве основного метода диагностики;
- ❑ беременным абсолютно противопоказана;
- ❑ является основным методом диагностики;
- ❑ применяется для исключения другой патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Для окончательного подтверждения диагноза ТЭЛА используют:
- ❑ спиральную компьютерную томографическую ангиографию;
- ❑ компрессионное ультразвуковое сканирование;
- ❑ магнитно-резонансную ангиографию;
- ❑ вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию.

Препаратами выбора для лечения впервые выявленного венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) в период беременности являются:
- ❑ как низкомолекулярные гепарины (НМГ), так и нефракционированный гепарин (НФГ);
- ❑ только низкомолекулярные гепарины;
- ❑ тромболитики;
- ❑ антиагреганты.

Рекомендованная первоначальная доза НФГ при массивной ТЭЛА составляет:
- ❑ 1 500 000 ЕД;
- ❑ 2000 ЕД;
- ❑ 15 000 ЕД;
- ❑ 2 000 000 ЕД.

При развитии острых явлений ВТЭ во время беременности внутривенное введение гепарина целесообразно продолжать в течение:
- ❑ 48–72 ч;
- ❑ 5–7 дней;
- ❑ 4–6 ч;
- ❑ 2–3 нед.

При проведении антикоагулянтной терапии у беременных предпочтение НФГ отдают:
- ❑ если может возникнуть необходимость в срочном устранении антикоагулянтного эффекта;
- ❑ если диагноз ВТЭ сомнителен;
- ❑ если анамнез отягощен патологией печени и (или) почек;
- ❑ если пациентка страдает наследственной патологией системы гемостаза.

Антикоагулянтный эффект НФГ, как правило, исчезает:
- ❑ через 24–48 ч после отмены препарата;
- ❑ через 40–60 мин после отмены препарата;
- ❑ через 6 ч после отмены препарата;
- ❑ через 2 нед после отмены препарата.

Для уменьшения риска кровотечения в послеродовой период антикоагулянтную терапию рекомендуется возобновлять:
- ❑ не ранее чем через 24 ч после кесарева сечения;
- ❑ не ранее чем через 48 ч после родоразрешения через естественные родовые пути;
- ❑ не ранее чем через 48 ч после кесарева сечения;
- ❑ не ранее чем через 12 ч после родоразрешения через естественные родовые пути.

Профилактика ВТЭ во время беременности:
- ❑ исключает применение НМГ;
- ❑ показана всем пациенткам с тромбофилиями высокой степени риска;
- ❑ в некоторых случаях обеспечивается имплантацией кава-фильтра;
- ❑ достигается использованием низких доз гепарина и механических методов.

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

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ **e-mail** _____

Маммология: на стыке специальностей

Проблемы женского здоровья оказались наиболее обсуждаемыми на конференции с международным участием «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочных желез. Организация междисциплинарного взаимодействия», состоявшейся 19 октября в Донецке и приуроченной ко Всемирному дню борьбы против рака молочной железы. Организаторами конференции выступили управление здравоохранения Донецкой областной государственной администрации, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета, Донецкий региональный центр охраны материнства и детства.

На конференции освещались вопросы ранней диагностики заболеваний молочных желез, взаимодействия акушеров-гинекологов, хирургов, онкологов, семейных врачей в маммологии, проблема ранней диагностики рака молочной железы, вопросы лечения и профилактики. Кроме того, докладчики обсуждали вопросы гормональных нарушений и гинекологических заболеваний у девочек-подростков, а также у женщин репродуктивного возраста.

В конференции приняли участие 134 врача из Донецка, Макеевки, Мариуполя, Горловки, других городов Донецкой области, а также 47 специалистов из Киева, Днепропетровска, Винницы, Запорожья, Харькова, Полтавы, Чернигова, Сум, Севастополя. Среди участников мероприятия были акушеры-гинекологи, онкологи, врачи ультразвуковой диагностики. В рамках активной дискуссии слушатели получили ответы на широкий круг вопросов об особенностях грудного вскармливания у пациентов с соматической и акушерской патологией, диспансерном наблюдении за онкобольными и женщинами с предопухолевыми заболеваниями. Обсуждались проблемы здорового образа жизни, стресса и репродукции. Кроме того, обсуждались некоторые организационные вопросы последипломного образования врачей.

Для проведения мероприятия не случайно был выбран Донецк. Именно здесь накоплен немалый опыт диагностики и лечения патологий молочной железы.

– Это не первый форум, который собирается по столь важной теме, – отметил в приветственном слове **генеральный директор Донецкого регионального центра охраны материнства и детства, профессор Владимир Чайка.** – Если раньше в каждой поликлинике существовал так называемый кабинет профосмотра, и каждая женщина ежегодно его проходила, то сегодня, к сожалению, люди считают, что здоровье каждого – в его руках, – и забывают о необходимости элементарного профосмотра. Кроме того, в современных условиях этого уже недостаточно. Нужны новые формы работы. Девятнадцать лет назад возникла идея организовать в нашей клинике маммологический кабинет. Сегодня поток женщин очень большой, и наша работа – выявить на ранней стадии и предупредить заболевания молочных желез.

Как известно, в генезе большинства заболеваний молочной железы лежат нарушения гомеостаза женских половых гормонов. И здесь немаловажная роль отводится гиперпролактинемии, как правило, сочетающейся с нарушением эстроген-прогестеронового равновесия. Пролактин является гормоном стресса, – подтвердил в своем докладе **профессор Вольфганг Вуттке из отдела клинической и экспериментальной эндокринологии Университета Геттингена (Германия).** Выделение пролактина, индуцированное стрессом, происходит несколько раз в день. Также ежедневно происходит выделение пролактина во сне. Если его выделение чрезмерно, как у многих женщин перед менструацией, это может приводить к мастодинии.

Этиология предменструальной мастодинии до конца не ясна. Как правило, это целый комплекс симптомов: ощущение напряжения и отечности молочных желез, болезненность при касании. Кроме того, у 30–50% женщин в возрасте 35–50 лет наблюдается циклическая мастопатия, которая характеризуется отеком молочных желез перед менструацией, а после менструации наступает субъективное и объективное улучшение состояния.

– Предменструальные симптомы, включая предменструальную мастодинию и мастопатию, можно эффективно лечить препаратом, являющимся агонистом допаминовых рецепторов, таким, как бромкриптин. Однако в процессе такого лечения возникают довольно серьезные побочные реакции. В то же время авторы длительное время наблюдают за действием растительных препаратов на основе экстракта Agnus cactus (прутняка обыкновенного) при лечении подобной симптоматики.

Большинство клинических исследований проводили с использованием специального экстракта Agnus castus BNO 1095, стандартизованного по содержанию специфических BNO-дитерпенов, оказывающих допаминергическое действие на ЦНС. Данный экстракт является основным действующим веществом препарата Мастодинон производства компании Bionorica SE (Германия). В ранних исследованиях предменструальная мастодиния являлась основным показанием для изучения эффективности Мастодинона. Позднее к этому показанию добавилась вся остальная симптоматика ПМС и бесплодие, вызванное вторичной аменореей. В ходе клинического исследования было проанализировано действие Мастодинона на предменструальную мастодинию. По итогам трехмесячного лечения интенсивность болевых ощущений у пациенток значительно снизилась по сравнению с плацебо, отметил профессор Вуттке. Эти данные были подтверждены двумя более поздними рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями в Германии и Чехии, проводившимися независимо друг от друга. Исследования доказали эффективность препарата, существенно более высокую, чем у плацебо, и сопоставимую при умеренной гиперпролактинемии с эффективностью бромкриптина. При этом важно отметить отсутствие у Мастодинона типичных для бромкриптина побочных эффектов: тошноты, рвоты или ортостатической дисрегуляции и др.

В последние годы в Европе наблюдается всплеск интереса к натуральным растительным препаратам. «Многие женщины в Германии не хотят принимать синтетические медикаменты и говорят, что природа дает в их руки огромный арсенал средств. Оказывает влияние и «зеленое» движение», – согласился профессор Вуттке.

Этой тенденции соответствует деятельность компании Bionorica SE (Германия). Председатель правления компании, профессор Михаэль Попп стал гостем конференции в Донецке.

Глава компании рассказал о том, как Bionorica получает сырье высочайшего качества, и о том, как действует отлаженная производственная цепочка. В препаратах сочетаются традиционные знания в области фитотерапии и новейшие результаты исследований в области естественных наук. Благодаря такой деятельности современная медицина становится все более «растительной» и безопасной для здоровья человека.

– Мы имеем собственное сырье, чем может похвастать не каждая фармацевтическая компания, – подчеркнул **Михаэль Попп**. – Наша лаборатория в Инсбруке соответствует стандартам GMP – более современного оборудования в Европе нет. Каждый прибор стоит около 1 миллиона евро. Это позволяет нам сохранять высокое качество в течение всей цепочки производства. Каждый год мы вкладываем около 15% нашего оборота в научные разработки. За последние годы было проведено три плацебо-контролируемых исследования стоимостью 1–2 миллиона евро каждое и отвечающее требованиям международных стандартов GCP. Наша компания является ведущей в Германии по производству растительных лекарственных препаратов.

Говоря о патологии молочной железы у женщин, профессор Попп отметил, что мастодиния в последнее время «помолодела»: ею страдают около 25% женщин моложе 30 лет. «Существует риск, что у женщины, страдающей мастодинией, позже разовьется мастопатия, на фоне которой рак молочной железы встречается гораздо чаще. Вот почему так важно лечение. Растительный препарат – это комплекс веществ. Мы влияем не только на симптомы, как синтетические препараты, но и оказываем общее влияние на гормональное состояние женщины. Мастодинон показан, если после приема противозачаточных препаратов женщина решила завести ребенка. Кроме того, это негормональная реабилитация после прерывания беременности».

Несколько лет назад Bionorica выступила партнером всеукраинской акции, направленной на профилактику рака молочной железы и раннее выявление патологии, благодаря которой удалось выявить несколько случаев рака молочной железы на ранних стадиях и провести эффективное лечение.

Заведующая отделением патологии молочной железы, кандидат медицинских наук, доцент Светлана Ласачко работает с первых дней открытия кабинета маммологии **в Донецком региональном центре охраны материнства и детства**. В своем выступлении врач поделилась опытом, накопленным за эти годы.

– Действительно, система медосмотров, существовавшая в свое время, в основе была хорошей, потому что охватывала все население. Тем не менее, для профилактического лечения женщин с проблемами молочной железы всегда направляли непосредственно в онкодиспансер. Это породило страх перед обследованием, в то время как 98% всех выявленных патологий молочной железы – не рак. Такие пациентки нуждаются в консультации маммолога и гинеколога-эндокринолога. Поэтому на сегодняшний день необходимо создание сети специализированных маммологических кабинетов, в которых будут проводить диагностику, диспансерное наблюдение и выявлять пациенток, направляемых на третий этап лечения – к онкологу. Именно по такому пути пошел наш центр.

В маммологическом кабинете центра прием ведут акушеры-гинекологи, прошедшие специализацию по маммологии в онкологическом диспансере и по ультразвуковой диагностике.

– По данным опроса, проведенного нами среди пациенток, у 80% женщин за последний год грудь осматривали акушеры-гинекологи, у 6% – не осматривал никто. Отвечая на вопрос, кому они доверяют, женщины на первое место поставили врача-маммолога, а акушер-гинеколог оказался на втором месте. В то же время такой специальности, как «маммолог», в Украине нет, – есть подспециальность в хирургии, онкологии, акушерстве и гинекологии. Такой специалист должен четко разбираться в вопросах анатомии, физиологии и диагностики молочной железы. Доброкачественные патологии наблюдает квалифицированный и подготовленный в вопросах маммологии акушер-гинеколог или хирург, злокачественные – онколог, – подчеркнула Светлана Ласачко.

За годы работы маммологического кабинета диагностика рака I–II стадии достигла европейских показателей – 90–94% от общего количества случаев. «Возможность обследоваться в акушерско-гинекологической клинике, идти на прием к акушеру-гинекологу с патологией молочной железы привела к высокой востребованности такой службы, количество обратившихся женщин увеличилось в 12 раз, – добавляет врач-маммолог. – Общими усилиями нам удалось снизить процент запущенного рака в Донецкой области и в целом в Украине. Но в этом направлении, конечно, еще есть над чем работать. По статистике снижение уровня рака в III и IV стадии на 5–7% способствует снижению годичной летальности всего на 1%. Тем не менее, мы понемногу движемся в правильном направлении».

Центр оснащен современным маммографом, обследование на котором помогает выявить патологию. Например, в 8 случаях опухоли у пациенток были выявлены на доклинической стадии при проведении маммографии. Однако никакая техника не отменяет клинического обследования, говорит специалист. Существует рентген-негативный рак, возникает рак у женщин моложе 40 лет и не попадающих в группу риска, у беременных или кормящих грудью.

Таким образом, маммология является областью медицины на стыке специальностей и требует четкого взаимодействия врачей разного профиля для осуществления программы скрининга, диагностики и лечения. Роль акушеров-гинекологов особенно значима на первичном этапе диагностики, диспансерном наблюдении пациентов, повышении их информированности

в профилактике заболеваний. На сегодня единственной статистически доказанной мерой профилактики рака молочной железы является рождение детей и грудное вскармливание. И задача медиков – разъяснить необходимость регулярного профилактического обследования пациенткам.

Заведующая «Молодежной клиникой» Донецкого регионального центра охраны материнства и детства, кандидат медицинских наук, детский гинеколог Марина Сергиенко отметила, что с теми или иными проблемами молочной железы обращаются около 10–12% девочек. «Чаще всего это не угрожающие жизни состояния, требующие прежде всего наблюдения и коррекции. Главная сложность детской онкологии в том, чтобы отделить варианты нормы от патологий».

– Корни многих взрослых проблем лежат в детстве. Причины бесплодия те же, которые обусловливают нарушения менструального цикла у девочек. Точно так патология молочной железы закладывается в детском возрасте. Может быть, воздействуя на нее в детстве, мы сможем предотвратить проблемы в будущем – обозначила проблему детский гинеколог. – Кроме того, за последние двадцать лет не только диагностика улучшилась, но и в самом деле увеличилось количество патологии. Это образ жизни, экология. Иногда внутренних причин, вызывающих нарушения, мы не находим. Поэтому внешние факторы нельзя сбрасывать со счетов.

В своем докладе «Стресс-индуцированная гиперпролактинемия» **доктор медицинских наук, профессор Светлана Галич (г. Одесса)** привлекла внимание к влиянию стрессовых состояний на здоровье женщины.

– Стресс – неспецифическая общая реакция организма на воздействие, которое нарушает его гомеостаз. По большому счету, стресс – вещь хорошая. Но где грань между «хорошим» и «плохим» стрессом? Ее трудно провести. Каждый организм реагирует индивидуально. Если говорить о женщинах, то в чем отличие современниц от предшествующих поколений, живших три тысячи лет назад? Как верно отмечалось, мы не рожаем столь часто, сколько рожали раньше. Хорошо или плохо, – но это факт. Сегодня женщина, выполняя социальную роль, испытывает сверхмощные нагрузки, которые от природы нам несвойственны. Таким образом, мы можем говорить, что на здоровье современниц оказывают влияние огромные потоки информации, неадекватная медикаментозная нагрузка, урбанизация, состояние окружающей среды.

Все эти факторы вместе с отсутствием частых родов не могут не влиять на развитие женского организма. К стресс-индуцированным заболеваниям относятся большинство гинекологических патологий. Нарушения менструального цикла, бесплодие, невынашивание беременности, доброкачественные заболевания молочных желез, эндометриоз, миому матки и другие можно охарактеризовать как стресс-индуцированную патологию, подчеркнула профессор. Точно также тесно связаны друг с другом стресс и гиперпролактинемия. Разумеется, при стресс-индуцированной гиперпролактиемии применение синтетических ингибиторов секреции пролактина является нецелесообразным. В этой связи, для патогенетической коррекции данного фактора развития дисгормональной патологии женской репродуктивной системы, обоснованным является использование растительных препаратов на основе Agnus castus. Нужно отметить, что эффективностью, доказанной в ходе плацебо-контролируемых исследований, проведенных согласно международным стандартам качества GCP, – обладает только специальный экстракт BNO 1095 (активное вещество препаратов Мастодинон и Циклодинон).

О современных методах лечения рака молочной железы доложил на конференции **Дмитрий Трухин, онколог-маммолог Донецкого областного противоопухолевого центра, доцент кафедры онкологии и радиологии Донецкого национального медицинского университета.**

– Рак молочной железы можно назвать болезнью цивилизации. Чем более развита страна, тем больше факторов, приводящих к этому заболеванию, – сказал докладчик. – За 30 лет количество случаев рака молочной железы выросло почти в 2,5 раза. Только в прошлом году заболели почти 17,5 тысячи женщин. Наблюдается высокая смертность: из числа заболевших не проживают одного года почти 12% в Украине и 14,5% – в Донецкой области. Это свидетельствует не о том, что мы плохо лечим, а о том, что пациенты поздно обращаются.

По словам онколога-маммолога, более 25% женщин обращаются при III и IV стадии рака молочной железы. В то время как при профилактических осмотрах выявляют заболевание в I и II стадии в 80% случаев. Именно несвоевременное обращение за медицинской помощью является причиной смерти заболевших в 70–80% случаев. И лишь около 10% приходится на гетерогенные причины и ошибки диагностики.

Дмитрий Трухин рассказал о методике проведения селективной артериальной полихимиотерапии, применяемой в областном противоопухолевом центре. С использованием этой методики за 20 лет пролечены около 2700 пациенток. Инновацией является и применение разработанных в Институте электросварки имени Патона аппаратов для сварки живых тканей.

– По мнению мировых онкологов, 70% успеха лечения обеспечивает хирургическое вмешательство. Если это удается – считаем, что нашего пациента пролечили радикально. Главное – ранняя и своевременная диагностика, – резюмировал Дмитрий Трухин.

Молочная железа – очень чувствительный орган. В нем, как в зеркале, отражается все, что происходит с женщиной: беременность, роды, кормление грудью, гинекологические и другие заболевания, – даже мысли и настроение. Испытывая двойную нагрузку – на работе и дома, – наша современница часто живет в состоянии постоянного стресса.

Выступавшие на конференции подчеркивали, как важно, чтобы женщина внимательно относилась к своему здоровью и регулярно проходила профилактический осмотр. А в системе здравоохранения необходимо создание сети специализированных маммологических кабинетов, где пациентки могут получить квалифицированную помощь. Докладчики подчеркнули, что все заболевания молочных желез на сегодняшний день абсолютно излечимы, так как, во-первых, среди этих патологий 98% случав – не рак, поэтому страхи перед диагнозом в большинстве случаев не обоснованы, а во-вторых, при условии ранней диагностики рака (или как можно более ранней диагностики) возможности современной медицины позволяют добиться полного выздоровления пациенток.

Лина КУЩ

Циклодинон®

При порушеннях менструального циклу

- Нормалізує менструальний цикл
- Відновлює гормональну рівновагу
- Зменшує скарги, пов'язані з ПМС

Мастодинон®

При мастопатії, мастодинії та ПМС

- Усуває біль у МЖ
- Усуває напругу в МЖ
- Не містить гормонів

Клімадинон®

При клімактеричних розладах

- Усуває приливи і пітливість
- Поліпшує психоемоційний стан
- Не містить гормонів

Циклодинон® Склад і форма випуску. 100 г розчину містять 0,192-0,288 г сухого екстракту плодів прутняка (Fructis Agni casti), який відповідає 2,4 г лікарської рослинної сировини. Вміст етанолу: 17,0-19,0 об.%, краплі 50 мл і 100 мл у флаконі. 1 таблетка містить 3,2-4,6 мг сухого екстракту плодів прутняка (Fructis Agni casti), який відповідає 4 мг сухої лікарської рослинної сировини. Таблетки, вкриті оболонкою по 30 штук в упаковці. **Фармакологічна дія.** Основним активним компонентом Циклодинона є прутняк. Дофамінергічні ефекти препарату викликають зниження продукції пролактину, тобто усувають гіперпролактинемію. Підвищена концентрація пролактину призводить до порушення секреції гонадотропінів, у результаті чого можуть виникнути порушення при дозріванні фолікулів, овуляції у стадії жовтого тіла, що веде до дисбалансу між естрадіолом і прогестероном. Дисбаланс між статевими гормонами викликає менструальні порушення, а також мастодинію. На відміну від естрогенів та інших гормонів, пролактин чинить пряму стимулюючу дію на проліферативні процеси у молочних залозах, посилюючи утворення сполучної тканини і викликаючи дилатацію молочних протоків. Зниження вмісту пролактину призводить до зворотного розвитку патологічних процесів у молочних залозах та перериває больовий синдром, усуває недостатність жовтого тіла. Ритмічне вироблення та нормалізація співвідношення гонадотропних гормонів призводить до нормалізації другої фази менструального циклу. Усувається естроген-прогестероновий дисбаланс шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію. **Показання.** Порушення менструального циклу, пов'язані з недостатністю жовтого тіла; мастодинія (масталгія); передменструальний синдром. **Режим дозування.** Циклодинон® призначають по 40 крапель або по 1 таблетці 1 раз на день, вранці. Приймають тривалий час (не менше 3 місяців), без перерви у період менструації. Якщо після відміни препарату скарги з'являються знову, необхідно проконсультуватися з лікарем і продовжити лікування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Циклодинон® не слід приймати під час вагітності та годування груддю (може зменшитися лактація). Не слід приймати краплі після антиалкогольного лікування через вміст етанолу у препараті, необхідна консультація лікаря. У рекомендованих дозах Циклодинон® не впливає на здатність керувати транспортом.
Rn. U A/0267/02/01 від 22.01.2009, UA/0267/01/01 від 22.01.2009

Мастодинон® Склад і форма випуску. Комбінований гомеопатичний препарат рослинного походження. Краплі для прийому всередину по 50 і 100 мл у флаконі. Таблетки по 60 шт. в упаковці. 100 грамів крапель містять; Agnus Castus D1 (Вітекс священний або прутняк) 20 г, Caulophyllum thalictroides D4 (Стеблелист василисникоподібний) 10 г, Cyclamen D4 (Фіалка альпійська) 10 г, Ignatia D6 (грудошник гіркий) 10 г, Iris D2 (Півник різнобарвний) 20 г, Lilium tigrinum 03(Лілея тигрова) 10 г. Вміст етанолу: 47,0 - 53,0 % (в об'ємному співвідношенні). 1 таблетка містить: Agnus Castus D1 (Вітекс священний або прутняк) 162,0 мг, Caulophyllum thalictroides D4 (Стеблелист василисникоподібний) 81,0 мг, Cyclamen purpurascens D4 (Фіалка пурпурна) 81,0 мг, Ignatia D6 (грудошник гіркий) 81,0 мг, Iris D2 (Півник різнобарвний) 162,0 мг, Lilium tigrinum 03(Лілея тигрова) 81,0мг. **Фармакологічна дія.** Основним активним компонентом Мастодинона є прутняк. Допамінергічні ефекти препарату викликають зниження продукції пролактину, тобто усувають основну причину передменструального синдрому - гіперпролактинемію. На відміну від естрогенів та інших гормонів, пролактин чинить пряму стимулюючу дію на проліферативні процеси у молочних залозах, посилюючи утворення сполучної тканини і викликаючи дилатацію молочних протоків. Зниження вмісту пролактину призводить до зворотного розвитку патологічних процесів у молочних залозах і переривае больовий синдром, нормалізується недостатність жовтого тіла. Ритмічне вироблення і нормалізація співвідношення гонадотропних гормонів призводить до нормалізації другої фази менструального циклу. **Показання.** Фіброзно-кістозна мастопатія; мастодинія; передменструальний синдром {мастодинія; психічна лабільність, закрепи, набряки, головний біль/ мігрень); порушення менструального циклу та/або безпліддя, викликане недостатністю жовтого тіла. **Побічні дії.** В рідкісних випадках можливі біль у шлунку, нудота, незначне збільшення ваги, екзантеми, свербіж, вугрі та головний біль. В окремих випадках може виникнути тимчасове психомоторне збудження. В цих випадках необхідно відмінити прийом препарату і звернутися до лікаря. **Режим дозування.** Препарат приймають по 30 крапель або по 1-й таблетці 2 рази на день (вранці і ввечері). Таблетки слід приймати з невеликою кількістю рідини. Мастодинон® слід приймати не менше 3 місяців, також і під час менструації. Покращення зазвичай настає через 6 тижнів. Якщо після припинення прийому скарги відновлюються, то необхідно проконсультуватися з лікарем і продовжити лікування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату.
Rn. UA/6239/01/01 від 28.04.12; UA/6239/02/01 від 15.08.08

Клімадинон® Склад і форма випуску. Активна речовина: стандартизований екстракт кореневища циміцифуги BNO 1055. Клімадинон®: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 20 мг сухого екстракту кореневища циміцифуги (клопогона), які відповідають 20 мг сухої речовини рослини. 100 г розчину містить 12 г рідкого екстракту кореневища циміцифуги, які відповідають 2,4 г сухої речовини рослини, 36% алкоголю. Інші інгредієнти: масло м'яти. Краплі для перорального застосування 50 мл у флаконі. Клімадинон® Уно: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 32,5 мг сухого екстракту кореневища циміцифуги (клопогону), які відповідають 40 мг сухої речовини рослини. Таблеток 30 штук в упаковці. **Фармакологічна дія.** Препарати рослинного походження. Діюча речовина - екстракт кореневища циміцифуги має естрогеноподібну дію за рахунок здатності зв'язуватися з естрогеновими рецепторами. Дія активної речовини циміцифуги направлена на вісь гіпоталамус - гіпофіз - яєчники. Активні компоненти препарату Клімадинон®/ Клімадинон® Уно діють на естроген-чутливі клітини гіпоталамуса. Це призводить до зменшення виділення рилізинг-фактора лютеїнізуючого гормону передньої долі гіпофіза. Таким чином усуваються вегето-судинні порушення, обумовлені гормональним дисбалансом, характерним для клімактеричного і передклімактеричного періодів. Клімадинон®/Клімадинон® Уно чинить позитивну дію на вегетативну нервову систему, психічний статус. **Показання.** Вегето-судинні та психічні порушення {приливи, пітливість, запаморочення, головний біль, підвищена збудливість, зміна настрою, порушення сну, нервозність, серцебиття) у клімактеричному і передклімактеричному періоді. **Режим дозування.** Клімадинон® призначають по 30 крапель або по 1 таблетці 2 рази на добу (вранці та ввечері). Краплі приймають у нерозведеному вигляді або на цукрі; таблетки ковтають не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Клімадинон®/Клімадинон® Уно по 1 таблетці 1 раз на добу (вранці або ввечері). Препарати приймають не менше 3-х місяців (зазвичай терапевтичний ефект проявляється через два тижні після початку лікування), однак без спостереження лікаря курс лікування не повинен перевищувати 3 місяців. **Побічні дії.** В рідкісних випадках можливі розлади травлення. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Естрогенозалежні пухлини.
Rn. U A/5021/02/01 від 18.08.11; UA/5021/01/01 від 18.08.11; UA/2541/01/01 від 15.02.10

Bionorica®

ТОВ "Біонорика", Україна, м. Київ, вул. Княжий затон 9
тел..: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01
e-mail: office@bionorica.com.ua

Санофи поддержала Всемирный день борьбы против рака молочной железы в Украине

Компания Санофи, глобальный лидер в лечении онкологических заболеваний, поддержала информационно-профилактический проект «Заботься о них!», который был приурочен ко Всемирному дню борьбы с раком молочной железы и проводился под патронатом Министерства здравоохранения Украины. Многочисленные мероприятия в рамках этого проекта, среди которых – бесплатные консультации врачей и специалистов из Национального Института Рака, УЗИ-обследования, мастер-классы – состоялись 20 октября 2012 г. Цель проекта – обратить внимание общественности на серьезность рисков заболевания раком молочной железы, представить информацию о профилактике и лечении этой болезни.

Проблема рака молочной железы является критической для Украины и имеет огромное социально-экономическое значение, ведь эта болезнь угрожает не только жизни женщин, но и часто становится причиной сиротства их детей. По данным Министерства здравоохранения, каждая пятая женщина в стране находится в зоне риска развития онкологических заболеваний. Из них рак молочной железы является самым распространенным среди этой группы населения. Сейчас на учете в онкологических учреждениях в стране находится более 150 тысяч пациенток с этой болезнью, и ежегодно их количество увеличивается на 16 тысяч. Ежедневно у 47 женщин в Украине диагностируют рак молочной железы. Каждый час одна женщина умирает от этой болезни.

Компания Санофи делает все возможное, чтобы помочь решить эту критическую ситуацию и расширить доступ украинских пациенток к базовой терапии рака молочной железы с помощью качественных препаратов, в том числе – путем снижения цен. Это дает возможность улучшить показатели лечения, сделать его более доступным, управляемым и непрерывным, ведь эти факторы непосредственно влияют на эффективность противоопухолевой терапии. В этом году Санофи начала реализацию программы улучшения доступа к лечению «Шаг навстречу» в рамках Меморандума о взаимопонимании, подписанного между компанией Санофи и МЗ Украины. Цель программы – поддержать украинских женщин, больных раком молочной железы, на их пути к выздоровлению. В рамках программы общая стоимость лечения для пациенток, которые используют оригинальный препарат Таксотер, была снижена за счет того, что Санофи покрывает часть расходов на препарат. Кроме того, изучаются возможности внедрения этой программы на уровне медицинских учреждений, что даст возможность еще больше расширить доступность лечения для украинских пациенток.

Санофи делится своим многолетним опытом в области онкологии с украинскими специалистами здравоохранения для обеспечения активного внедрения новых современных терапевтических методик в лечении рака молочной железы, которые способны сохранить жизнь тысячам женщин в Украине. В рамках Меморандума о взаимопонимании, подписанного между компанией и МЗ Украины, Санофи предпринимает конкретные шаги для улучшения ранней диагностики и лечения рака молочной железы и реформирования здравоохранения в целом. Кроме того, компания поддерживает пациентов с онкологическими заболеваниями и их близких. Так, благодаря Санофи вышли брошюры «Если у вашего близкого человека обнаружили рак?» и «Дневник пациента», был инициирован видеопроект «Победим рак!». Также в июле 2012 г. состоялась встреча руководства Группы Санофи с Министром здравоохранения Украины Раисой Богатыревой, на которой обсуждались вопросы обеспечения украинских граждан жизненно важными лекарствами, в частности – против онкологических заболеваний.

Жан-Поль Шоер, Генеральный директор Санофи в Украине: «Количество пациенток, больных раком молочной железы в Украине стремительно растет. Часто они сталкиваются с несвоевременной диагностикой, недоступностью и сложностью лечения, что значительно повышает уровень смертности от этой болезни по сравнению с европейскими странами. Как глобальная компания с многолетним опытом в этой сфере Санофи в Украине берет на себя обязательство делать все возможное, чтобы способствовать эффективной диагностике и качественному лечению больных раком в Украине, а также оказывать поддержку им и их родственникам в ежедневной борьбе с этой болезнью. Санофи принимает участие в различных акциях, сотрудничает с медицинскими и научными учреждениями, организациями пациентов и государственными органами здравоохранения и призывает всех бороться с болезнью совместными усилиями, используя все возможности государственно-частного партнерства, как это уже делает компания Санофи в рамках Меморандума о взаимопонимании, подписанного с Министерством здравоохранения Украины. Ведь от наших совместных усилий зависит, сможем ли мы спасти жизни десятков тысяч украинских женщин».

Об ООО «Санофи-Авентис Украина»

ООО «Санофи-Авентис Украина» является частью компании Санофи, глобального и диверсифицированного лидера в сфере здравоохранения, который открывает, разрабатывает и поставляет терапевтические решения, ориентированные на потребности пациентов. В сфере здравоохранения Санофи специализируется на семи платформах роста: решения для сахарного диабета, человеческие вакцины, инновационные препараты, забота о здоровье потребителей, развивающиеся рынки, ветеринария и компания Джензайм, недавно присоединившаяся к Группе Санофи.

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА ПРЕМІЯ

Урочиста церемонія нагородження Національною Медичною Премією (НМП) відбулась у п'ятницю 19 жовтня 2012 року в Холі Чемпіонів НСК «Олімпійський». Церемонія, що проводилася під патронатом Міністерства охорони здоров'я України, стала заключним акордом проведення першого в історії незалежної України громадського конкурсу для медиків та закладів охорони здоров'я – Національної Медичної Премії.

Лауреатами НМП стали 31 медик та 7 медичних установ, серед яких: 3 вищі навчальні та 4 медично-профілактичні заклади. Тоді як зареєстровано до участі було 223 номінанти, кандидатури яких протягом 3-х років визначалися 6,500 лікарями-експертами за результатами відкритого незалежного всеукраїнського соціологічного дослідження «ТОП100 в медицині».

Пропонуємо вам до уваги біографії кількох кандидатів, що були одними з номінованих на отримання Національної Медичної Премії.

Вороненко Юрій Васильович *– лауреат Національної Медичної Премії в категорії «Викладачі та ректори навчальних закладів», ректор Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, доктор медичних наук, професор, академік Національної академії медичних наук України, Заслужений діяч науки і техніки України.*

Поданий до реєстру Київською міською профспілкою працівників охорони здоров'я в 2011 році та номінований на здобуття Національної Медичної Премії, а також 36 голосами колег – практикуючих лікарів.

Вороненко Юрій Васильович народився в 1950 році с. Жовтневе Коропського району Чернігівської області.

В 1973 р. закінчив з відзнакою Київський медичний інститут (нині — Національний медичний університет імені О.О. Богомольця) з рекомендацією на наукову діяльність та вступив до аспірантури Київського медичного інституту ім. О. О. Богомольця, а з 1976 р. працював на кафедрі соціальної медицини, де пройшов шлях від асистента до завідувача кафедри.

У 1978 р. захистив кандидатську, а в 1991 р. — докторську дисертації. Упродовж 1995-2002 рр. обіймав посаду начальника Головного управління освіти і науки Міністерства охорони здоров'я України.

У 2002 р. професор Ю. В. Вороненко обраний ректором Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (нині Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика). Ю. В. Вороненко є одним із співавторів проектів Концепції розвитку охорони здоров'я населення України, багатьох Указів Президента, постанов Кабінету Міністрів України з питань охорони здоров'я. За його науковими пропозиціями прийнято рішення Уряду України про запровадження принципово нового механізму діагностики рівня знань та вмінь фахівців-медиків — ліцензійний медичний іспит.

Вороненко Ю.В. були запропоновані нові концепції, особливо в післядипломній підготовці. Очолюваний ним впродовж 7 років колектив у Національній медичній академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика здобув новий поштовх, нові здобутки. За його ініціативи Академія стала Головним інститутом післядипломної освіти. Академія отримала новий статус завдяки відкриттю трьох інститутів, центрів, кафедр. Її кадровий потенціал — найбільший серед вищих навчальних закладів України. Це близько 200 докторів наук, професорів, 500 кандидатів наук, доцентів. Колектив академії, шанує, любить свого керівника і одностайно проголосував за подовження строку його ректорства.

Юрій Васильович — відомий в Україні та за її межами спеціаліст у галузі соціальної медицини. Автор 280 наукових праць, у т. ч. автор і співавтор 8 підручників, 15 навчальних посібників і 21 монографії та окремих розділів у них. Підготував 14 докторів і кандидатів наук.

Ю. В. Вороненко — головний редактор журналу «Медична освіта», голова редакційної колегії спеціалізованого інформаційного видання «Ліки України», заступник головного редактора журналу «Проблеми медичної науки і освіти», член редакційних рад та редколегій низки медичних наукових журналів: «Буковинський медичний вісник», «Військова медици-

на України», «Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України», «Клінічна фармація», «Лікарська справа», «Психічне здоров'я», «Український медичний часопис», «Хірургія України».

Юрій Васильович бере участь у роботі наукових вітчизняних і зарубіжних товариств, організацій, редколегій та редакційних рад. Є керівником Директорату з медичних та біологічних наук Центру з міжнародного співробітництва університетів Центральної, Південної та Східної Європи при Університеті Барі (Італія), членом Національної ради з питань охорони здоров'я при Президенті України, членом Президії Вченої медичної ради МОЗ України, членом Проблемної комісії з соціальної гігієни та організації охорони здоров'я при МОЗ та НАМН України, головою спеціалізованої ради із захисту дисертацій при НМАПО імені П. Л. Шупика.

Юрій Васильович – академік Національної академії медичних наук України, заслужений діяч науки і техніки України (1999), лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (1997).

Ю. В. Вороненко – повний кавалер орденів «За заслуги», нагороджений орденом Святого Рівноапостольного князя Володимира Великого III ступеня, орденом Ломоносова (Російська Федерація), Золотою медаллю Альберта Швейцера, почесними грамотами Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України, МОЗ України, МОН України та ін.

***Біла Вікторія Володимирівна** – номінант Національної Медичної Премії в категорії "Середній медичний персонал", головний лікар Київського міського пологового будинку №7, лікар-акушер-гінеколог.*

Подана до реєстру Асоціацією акушерів-гінекологів України в 2010 році, а також 11 голосами колег - практикуючих лікарів.

Біла Вікторія Володимирівна народилася в 1964 році в м. Києві.

В 1987 році закінчила лікувальний факультет Київського медичного інституту за спеціальністю лікувальна справа, в 1989 році закінчила навчання в інтернатурі на базі Київського медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології № 1 за спеціальністю «акушерство і гінекологія». Після закінчення якої було присвоєно звання лікаря-спеціаліста за фахом «акушерство і гінекологія».

Розпочала свою трудову діяльність у 1989 році, працюючи лікарем акушер-гінекологом в Центральній районній клінічній лікарні Радянського району м. Києва.Має більше 24 років лікарського стажу.

З 1996 року працює в Київськогму міському пологовому будинку № 7, де спочатку працювала лікарем акушер-гінекологом пологового блоку, з 2004 року – завідувачем пологового відділення, а з 2008 року – головним лікарем. Вікторія Володимирівна постійно працює над підвищенням свого професійного рівня шляхом відвідувань курсів підвищення кваліфікації, науково-практичних конференцій. Регулярно відвідує і приймає активну участь на лікарських конференціях та Пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України з міжнародною участю, є учасником Міжнародних симпозіумів, неодноразово була делегатом лікарських конференцій: Одеса, Харків, Чернівці, Судак, Ялта АР Крим.

В 2010 році пройшла курси спеціалізації з «Організація і управління охороною здоров'я» на базі Національного Київського медичного університету імені О.О.Богомольця; в 2011 – курси тематичного удосконалення «Організація і управління діяльністю лікарняних кас в Україні» та курси ПАЦ з «Організація і управління охороною здоров'я» на базі Національного Київського медичного університету ім. О.О.Богомольця; в 2012 – курси спеціалізації з «Організація і управління охороною здоров'я», очно-заочний цикл загальною тривалістю 18 місяців на базі Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра управління охорони здоров'я.

Біла В.В. як фахівець в повному обсязі володіє всіма методами діагностики, лікування та хірургічної техніки, які використовуються в акушерстві та гінекології, має раціоналізаторські пропозиції, приймає активну участь у розробці та впровадженні нових методів лікування. У своїй роботі велику увагу приділяє питанням вдосконалення роботи пологового будинку, підвищенню якості надання медичної допомоги.

За вагомі досягнення у професійній діяльності та багаторічну сумлінну працю має подяку Міністерства охорони здоров'я України, подяку Голови Постійної Комісії Київради з питань охорони здоров'я та соціального захисту, почесну грамоту Асоціації акушерів-гінекологів України.

Має вищу кваліфікаційну категорію з акушерства та гінекології та сертифікат лікаря-спеціаліста за фахом «Організація і управління охороною здоров'я» і рекомендована Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця на отримання вищої кваліфікаційної категорії з організації управління охороною здоров'я.

Наукові дослідження з гінекології, проведені у 2005–2009 роках (за матеріалами дисертаційних робіт, затверджених Проблемною комісією «Акушерство та гінекологія» МОЗ України)

В.М. Запорожан, В.В. Подольський, І.Б. Вовк
Національна академія медичних наук України, м. Київ
Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Проблемною комісією МОЗ України під керівництвом академіка В.М. Запорожана у 2005–2009 роках за фахом «Акушерство та гінекологія», розділ «Гінекологія» було затверджено 175 дисертаційних робіт, з них 16 докторських дисертацій (9,1 %).

Проведений аналіз наукових досліджень з даної проблеми засвідчив, що дисертаційні роботи виконувались в рамках існуючих Державних програм з актуальних питань профілактики, діагностики та лікування гінекологічної патології, починаючи з дитячого віку, жінок фертильного віку та перименопаузального періоду.

Наукові дослідження з гінекології проводили у 22 установах, підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я та Національній академії медичних наук України (таблиця). Слід зазначити, що в країні сформувались наукові центри, де здебільшого планують і проводять наукові дослідження як співробітники цих установ, так і фахівці з регіонів.

До них відносяться такі установи, як ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Одеський державний медичний університет, Донецький державний медичний університет, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця та Буковинський державний медичний університет.

Але, на жаль, із представлених в таблиці установ, 13 із них за п'ять років не підготували жодного доктора наук, а кількість кандидатських дисертацій має бути значно більшою.

Перелік наукових установ, де виконували дисертаційні роботи зі спеціальності «Акушерство та гінекологія», розділ «Гінекологія», за 2005–2009 рр.

Установа	Ступінь	
	д-р мед.наук	канд. мед.наук
2005-2009 рр.		
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці	1	12
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава	-	2
Вінницький національний медичний університет ім. Пирогова	2	5
Донецький державний медичний університет ім. М. Горького	2	14
ДУ «ІПАГ НАМН України», м. Київ	3	15
Дніпропетровська державна медична академія	-	3
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМНУ», м. Харків	-	3
Державний ВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»	-	2
Запорізька медична академія післядипломної освіти	-	1
Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака, м. Донецьк	-	2
Івано-Франківський державний медичний університет	-	3
Кримський державний університет ім. С.І. Георгієвського, м. Сімферополь	-	6
Луганський державний медичний університет	-	3
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького	-	7
Медичний інститут Української асоціації народної медицини, м. Київ	-	4
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ	2	37
Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, м. Київ	2	8
НДІ медичних проблем сім'ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького	1	4
Одеський державний медичний університет	2	16
Сумський державний університет	-	2
Харківський державний медичний університет	1	7
Харківська медична академія післядипломної освіти	-	3
Усього	**16**	**159**

ДУ «ІПАГ НАМН України»
докторських: 3
кандидатських: 15

Низка досліджень, проведених в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», присвячена вдосконаленню діагностики та лікування жінок з вірусно-бактеріальними захворюваннями статевих органів [20], синдрому хронічного тазового болю у таких жінок [17]. Заслуговують на увагу роботи, де запропонована корекція порушень репродуктивного здоров'я у жінок з гіперандрогенією на тлі запальних захворювань статевих органів [71] та розроблені методи лікування жінок з аденоміозом у поєднанні із запальними процесами внутрішніх статевих органів [83]. Слід зазначити, що проводились дослідження з визначення маткових чинників безплідності, з їх діагностики та лікування [46], а також вивчались питання безплідного шлюбу [139]. Окремі праці присвячені клініко-морфологічним особливостям лейоміоми матки у жінок пізнього репродуктивного віку [81, 147] та діагностиці і лікуванню пухлиноподібних уражень яєчників [148]. У дисертаційних роботах авторами висвітлені методи лікування клімактеричного синдрому у жінок з дисгормональними захворюваннями грудних залоз [27] та з автоімунним тиреоїдитом [101], представлені методи профілактики та лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з артеріальною гіпертензією [63] та наведено обґрунтування диференційованих методів лікування дисфункціональних маткових кровотеч у жінок пізнього репродуктивного віку [113]. Безсумнівний інтерес викликають роботи з вивчення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку з алкогольною інтоксикацією [171] та мешканок сільськогосподарських регіонів з йододефіцитом [102]. Також слід зазначити дисертаційну роботу з діагностики та лікування недостатності лютеїнової фази [111]. Декілька робіт присвячено особливостям статевого розвитку та структурно-функціонального стану кісткової тканини у дівчат-підлітків при аменореї [32] та методам лікування неспецифічних вульвовагінітів у дівчат препубертатного віку [146].

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
докторських: 2
кандидатських: 37

Різні напрямки досліджень відображені в роботах дослідників Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Значну частку проведених досліджень присвячено реабілітації репродуктивної функції жінок після різних варіантів оперативного лікування запальних захворювань статевих органів [16] та травми шийки матки в пологах [94], після ендоскопічного лікування тубооваріальних утворень [47], пацієнток з функціональною гіперпролактинемією [59], після лапароскопічного лікування кіст і доброякісних пухлин яєчників [13, 80], після гістерорезектоскопічного лікування субмукозної міоми матки [151], жінок з безплідністю на тлі доброякісних новоутворень яєчників [156] та пацієнток з безплідністю різного ґенезу [138, 161]. Приділена увага профілактиці післяопераційних ускладнень у жінок після піхвово-реконструктивно-пластичних операцій [95]. Поодинокі дослідження присвячені гістеректомії у жінок, які багато народжують [153], оптимізації тактики ведення хворих з доброякісними і пограничними пухлинами та пухлиноподібними новоутвореннями яєчників [159] та лікуванню гінекологічних захворювань на тлі автоімунного тиреоїдиту [168]. Низка досліджень висвітлюють питання обґрунтування методу гормонотерапії при генітальному ендометріозі з урахуванням індивідуальної чутливості [39, 41], в тому числі за наявності хронічного тазового больового синдрому [42], а також в комплексному лікуванні ендометріоїдного раку яєчників [79], представлені конституціональні особливості жінок з генітальним ендометріозом [4], розроблені методи діагностики патології шийки матки у пацієнтів з даною нозологією [5, 155], запропонована диференціальна діагностика і лапароскопічне лікування ендометріоїдних кіст яєчників [160]. Заслуговують на увагу дослідження, в яких визначають способи корекції синдрому слабкої відповіді яєчників та дисфункції щитоподібної залози в програмах допоміжних репродуктивних технологій [78, 133, 137]; представлені способи корекції урогенітальних розладів у жінок з клімактеричним синдромом та з патологією гепатобіліарної системи [26, 131]. Також досить цікавими є роботи з оптимізації діагностики та лікування фонових і передракових захворювань шийки матки [6] та корекції порушень менструального циклу у жінок з герпетичною [60] та поєднаними формами урогенітальних інфекцій [129]. Безсумнівний інтерес викликають роботи з прогнозування гнійно-запальних захворювань статевих органів при внутрішньоматковій контрацепції [52], лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом [88] та реабілітації репродуктивної функції у таких жінок [144], призначення гормональних контрацептивів жінкам при цукровому діабеті I типу [98] та стан репродуктивного здоров'я жінок при різних методах контрацепції [64, 135, 136, 150]. Заслуговує на увагу робота з прогнозування та профілактики патології пубертатного періоду у дівчат, народжених із затримкою внутрішньоутробного розвитку [1].

Одеський державний медичний університет
докторських: 2
кандидатських: 16

В Одеському державному медичному університеті досить широко впроваджуються в практику ендоскопічні технології лікування, в зв'язку з чим безперечний інтерес представляють лапароскопічні органозберігальні операції в лікуванні міоми матки [37], роботи із застосуванням інтроскопічних технологій при терапії жінок з синдромом хронічного тазового болю [50], лікування хворих з поєднаними гіперпластичними процесами ендо- та міометрія з використанням гістероскопічної хірургії [114], лапароскопічна овариоектомія в комплексному лікуванні жінок з гормонзалежним раком грудної залози [158]. Окремі дослідження висвітлюють особливості статевого та фізичного розвитку дівчат-підлітків в екологічно несприятливих районах півдня України [31], визначають особливості перебігу пубертатного періоду та структурно-функціонального стану кісткової тканини у дівчат-підлітків групи високого ризику [174]. Слід зазначити роботи, в яких запропонована оптимізація програми і алгоритму обстеження безплідних жінок з ендометріозом [43], представлений диференційований підхід до лікування гіперпластичних процесів ендометрія [8] та оптимізація хірургічного лікування передракових захворювань та раку ендометрія ранніх стадій [9], а також висвітлені питання прогнозування та ранньої діагностики пухлинних захворювань ендометрія [74]. Поодинокі роботи присвячені проблемі оптимізації комплексного лікування хворих із запальними захворюваннями жіночих статевих органів змішаної етіології [54], ранній діагностиці та профілактиці спайкового процесу після гінекологічних операцій [96], розроблено диференційований підхід до комплексного лікування та профілактики запальних захворювань шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок [120]. Увагу

дослідників привертав перебіг і лікувальна тактика клімактеричних порушень у жінок з гіпотиреозом [28], а також шляхи корекції метаболічних порушень, що зумовлені гіпофункцією яєчників [107], та проблеми профілактики і діагностики тромботичних ускладнень після гінекологічних операцій у хворих з антифосфоліпідним синдромом [132]. Крім того, викликає інтерес дисертаційна робота з прогнозування та профілактики гнійно-септичних ускладнень оперативної лапароскопії в гінекології [22].

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького
докторських: 2
кандидатських: 14

Достатньо широко і в різних напрямках представлені роботи, що були виконані в Донецькому державному медичному університеті ім. М. Горького. Низка досліджень висвітлюють питання оптимізації лікувально-діагностичної тактики та реабілітації порушень репродуктивної функції у жінок з хронічними та гнійно-запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів, в тому числі і при системному червоному вовчаку [21, 89, 90, 100]. Заслуговують на увагу роботи з ранньої та комплексної реабілітації репродуктивної функції у пацієнток з позаматковою вагітністю [127], трубно-перитонеальною формою безплідності [140], запропоновано диференційований підхід до діагностики та лікування безплідного шлюбу із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій [149]. Безумовний інтерес викликають основні принципи лікування та профілактики порушень менструального циклу у дівчат-підлітків з психоемоційними розладами [30], дані прогнозування і профілактики захворювань шийки матки у сексуально активних дівчат-підлітків [105], а також отримані результати щодо лікування і профілактики рецидивів функціональних кіст яєчників у дівчат-підлітків на тлі запальних захворювань статевих органів [145]. Поодинокі дослідження присвячені диференційованим підходам до комплексного лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку [116] та у пацієнток з метаболічним синдромом в пременопаузі [117], а також профілактиці ускладнень перименопаузального періоду у жінок з метаболічними порушеннями [166]. Слід зазначити роботи, які висвітлюють питання корекції порушень репродуктивної системи після гістеректомії у жінок фертильного віку [57], реабілітації при опущеннях і випадіннях внутрішніх статевих органів у пацієнток групи ризику [109], прогнозування та профілактики нетримання сечі у жінок після гістеректомії [169].

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
докторських: 2
кандидатських: 8

У Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця роботи дослідників були присвячені вдосконаленню методів діагностики та лікування хворих з внутрішнім ендометріозом [45], створенню алгоритму діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку [152]. Також дослідження проводили в напрямку реабілітації репродуктивної функції жінок, що страждають на хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів [53], вивчали особливості клінічного перебігу, діагностики, ефективності терапії та контролю ерадикації урогенітального мікоплазмозу у жінок [142], висвітлені питання діагностики, лікування та профілактики трубної безплідності [162]. Заслуговують на увагу роботи з прогнозування та лікування передменструальних розладів [34], профілактики та корекції системних порушень у жінок з хірургічною менопаузою [2] та лікування хворих з доброякісними захворюваннями матки в поєднанні з патологією щитоподібної залози після гістероваріоектомії [103]. Декілька досліджень вирішують питання щодо комплексного лікування хворих з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, асоційованими з вірусом папіломи людини, із застосуванням інтерферонотерапії [92], та пацієнток з інвертованою папіломою шийки матки [154].

Буковинський державний медичний університет
докторських: 1
кандидатських: 12

Значну частку досліджень, що були проведені у Буковинському державному медичному університеті, складають роботи, пов'язані із впровадженням допоміжних репродуктивних технологій і лапароскопічної хірургії [87]. У цих дослідженнях запропоновано реабілітацію репродуктивної функції при ендометріозі у хворих з безплідністю [3], розглядаються питання підвищення ефективності комплексної підготовки ендометрія та порожнини матки у жінок з безплідністю в програмі допоміжних репродуктивних технологій [10], профілактики та лікування ускладнень урогенітальних інфекцій у вищезазначеного контингенту пацієнток [18]. Інтерес дослідників також був спрямований на встановлення диференційованих критеріїв діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників [56], диференціальну діагностику патологічних процесів епітелію шийки матки в процесі малігнізації [93] та визначення диференційованих маркерів гіперплазій ендометрію залежно від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу [115]. Значний інтерес представляє робота з етіології, патогенезу, діагностики, лікування та профілактики вульвовагінітів у дівчат в різні вікові періоди статевого дозрівання [35]. Декілька досліджень присвячено питанням диференціальної діагностики маткових кровотеч в постменопаузі та оптимізації лікування надмірних маткових кровотеч з урахуванням порушень в системі гемостазу у жінок в пременопаузі [112, 164]. Крім того, розроблені сучасні підходи до лікування трубної вагітності та представлено обґрунтування диференціально-реабілітаційної терапії у жінок після тубектомії [66, 12], а також запропоновані нові підходи до діагностики та лікування хламідіозу у жінок з безпліддям [141].

Харківський державний медичний університет
докторських: 1
кандидатських: 7

Достатньо широко напрямки гінекологічних досліджень представлені в роботах дослідників Харківського державного медичного університету. Заслуговують на увагу дисертаційні роботи з вивчення особливостей патогенезу і лікування центральної форми синдрому полікістозних яєчників з використанням лапароскопії і церебральної нейротканини плода [14], вплив хірургічної менопаузи на стан організму та систему опори та руху жінки [62], а також роль порушень ліпідного обміну та ендотеліальної дисфункції у розвитку фіброміоми матки на фоні ожиріння [82]. Розглядаються питання корекції обмінно-ендокринних порушень при постоваріектомічному синдромі [157] та у жінок з ендокринною безплідністю [61], а також клініко-імунологічні особливості та комплексне лікування підгострих сальпінгоофоритів [23]. Слід зазначити про висвітлення проблеми реабілітації підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією [76]; цікаві дослідження з особливостей становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків, які навчаються в умовах активного використання комп'ютерних програм [72].

Вінницький національний медичний університет ім. Пирогова
докторських: 2
кандидатських: 5

У Вінницькому національному медичному університеті ім. Пирогова виконувались роботи з профілактики та хірургічної реабілітації при випадінні внутрішніх статевих органів [75, 110], вивчались індивідуалізовані підходи до ведення жінок зі стресовим нетриманням сечі [170]. Заслуговують на увагу клініко-експериментальна робота з визначення сучасних аспектів діагностики та профілактики післяопераційного спайкового процесу у жінок репродуктивного віку [126] та дослідження з відновлення репродуктивної функції у жінок після консервативного лікування трубної вагітності [163]. Досить цікавими є роботи, що присвячені диференційованим підходам до діагностики та лікуванню дисменореї [130], а також корекції дисгормональних розладів у жінок раннього репродуктивного віку в поєднанні з дисбіозом [165].

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
докторських: —
кандидатських: 7

Різноманітні дослідження виконувались у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, а саме – увагу дослідників привернули особливості перебігу гіперпластичних процесів ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією [38], діагностика та лікувальна тактика при гострих запальних захворюваннях придатків матки [172], встановлення критеріїв ефективності лапароскопії при лікуванні безплідності у жінок, які перенесли змішані генітальні інфекції [48]. Декілька робіт присвячені диференційованим підходам до лікування функціональної стрес-індукованої галактореї та гіперпролактинемічним станам у жінок з порушеним репродуктивним здоров'ям [58, 128]. Цікаві дослідження проведені з корекції екстрагенітальної патології у дівчат-підлітків при порушенні репродуктивного здоров'я, а також гормонально-метаболічного дисбалансу у дівчат-підлітків з ювенільними матковими кровотечами [69, 67].

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського
докторських: —
кандидатських: 6

Значний інтерес представляє дисертація, присвячена проблемі реабілітації пацієнток після лапароскопічних реконструктивно-пластичних операцій з приводу лейоміоми матки, що виконана в Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського [36]. У цьому ж закладі виконувались роботи, де представлені порівняльні аспекти контрацепції у жінок з бактеріальним вагінозом та різним індексом маси тіла [25, 99]. Інтерес дослідників був спрямований на профілактику ускладнень і реабілітацію репродуктивної функції у дівчат-підлітків після артифіційного аборту [70], на визначення нових підходів до терапії патологічного пубертатного періоду у дівчат з дифузною еутиреоїдною гіперплазією щитоподібної залози [104], а також ефективності санаторно-курортного лікування порушень репродуктивної сфери дівчаток пубертатного віку з остеопенічним синдромом [106].

Харківська медична академія післядипломної освіти
докторських: —
кандидатських: 3

Увагу дослідників Харківської медичної академії післядипломної освіти привернули досить актуальні проблеми щодо особливостей становлення менструальної функції у підлітків після штучного аборту та її реабілітації [33], також вивчались клінічні, гормональні та метаболічні показники в перименопаузі у жінок із синдромом полікістозних яєчників в анамнезі [29], проведене порівняльне оцінювання лапароскопічних методик лікування у відновленні репродуктивної функції хворих з дермоїдними кістами яєчників [123].

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків)
докторських: —
кандидатських: 3

Роботи, присвячені особливостям становлення функції статевої системи у дівчат, які мешкають біля великих промислових підприємств металургійного профілю [68], та клініко-патогенетичним особливостям затримки статевого розвитку у дівчат-підлітків, які виховуються в різних мікросоціальних умовах [73], а також функції статевої системи у дівчат-підлітків після оперативного втручання з приводу гострого апендициту [175] виконували в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків).

НДІ медичних проблем сім'ї Донецького національного медичного університету
докторських: 1
кандидатських: 4

Представляють значний інтерес роботи з ендохірургічного лікування перерваної позаматкової вагітності з помірною та масивною крововтратою [11] та комплексної реабілітації репродуктивної функції у жінок з кломіфен-резистентними формами синдрому полікістозних яєчників після ендохірургічної стимуляції овуляції, які були виконані в НДІ медичних проблем сім'ї Донецького національного медичного університету [15]. У цій самій установі розробляли методи прогнозування та профілактики ускладнень при штучному перериванні вагітності на ранніх термінах [97]. У дисертаційній роботі щодо доброякісних кістозних утворень яєчників розглядались питання епідеміології, патогенезу, діагностики та відновлення репродуктивного здоров'я [108].

Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака
докторських: —
кандидатських: 2

В Інституті невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака проведене клініко-експериментальне дослідження з оптимізації лікування хворих на рубцеву деформацію шийки матки [65]. Також був запропонований лікувально-діагностичний алгоритм при абсцесі маткової труби у жінок репродуктивного віку [19].

Запорізька медична академія післядипломної освіти
докторських: —
кандидатських: 1

Дисертаційна робота, виконана в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти, була присвячена проблемі лікування та профілактиці клімактеричних порушень у жінок, які перенесли інфаркт міокарда [167].

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)
докторських: —
кандидатських: 2

Луганський державний медичний університет
докторських: —
кандидатських: 3

Сумський державний університет
докторських: —
кандидатських: 2

Дніпропетровська державна медична академія
докторських: —
кандидатських: 3

Значну частку проведених досліджень присвячено проблемі оптимізації лікування запальних захворювань придатків матки (в тому числі хламідійної етіології) та реабілітації репродуктивної функції у таких жінок (Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Луганський державний медичний університет, Сумський державний університет, Дніпропетровська державна медична академія) [51, 77, 86, 143], профілактиці запальних процесів внутрішніх статевих органів у жінок, які використовують внутрішньоматкові контрацептиви (Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава) [49], сучасним методам лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку (Луганський державний медичний університет, Сумський державний університет) [24, 173], особливостям гормональної контрацепції у ВПЛ-інфікованих жінок з патологією шийки матки (Дніпропетровська державна медична академія) [119]. Слід зазначити роботи, де представлений діагностичний алгоритм та лікувальна тактика при порушеннях репродуктивної системи, що супроводжуються виникненням дисгормональних захворювань молочних залоз, а також корекція цих порушень у жінок з синдромом полікістозних яєчників, які були виконані в Дніпропетровській державній медичній академії [134] та Луганському державному медичному університеті [122].

Івано-Франківський державний медичний університет
докторських: —
кандидатських: 3

Дослідники Івано-Франківського державного медичного університету розробляли методи оптимізації діагностики, лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з геніталь-ним ендометріозом [84] та урогенітальною вірусною інфекцією [91], а також вивчали особливості перебігу остеопорозу у жінок з фізіологічною менопаузою та після тотальної оваріектомії [124].

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»
докторських: —
кандидатських: 2

У Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» виконувались роботи у напрямках встановлення клініко-патогенетичних аспектів комплексного лікування фонових процесів шийки матки [7] та профілактики і терапії постоваріектомічного синдрому [121].

Медичний інститут Української асоціації народної медицини
докторських: —
кандидатських: 4

У медичному інституті Української асоціації народної медицини проведені дослідження стосувались підвищенню ефективності протоколів контрольованої гіперстимуляції яєчників в циклах екстракорпорального запліднення у жінок з ризиком формування слабкої оваріальної відповіді [55], обґрунтуванню показань та профілактиці післяопераційних ускладнень після черезпіхвової екстирпації матки [125], а також в декількох роботах висвітлювались питання профілактики, діагностики та терапії ендометріозу шийки матки і кріохірургічного лікування аденоміозу [44, 118].

Аналіз виконаних в Україні протягом 2005–2009 років дисертаційних робіт свідчить про те, що наукові дослідження були спрямовані головним чином на розроблення методів діагностики, патогенетичних механізмів розвитку та удосконалення методів лікування гінекологічної патології. Слід зазначити, що обрані напрямки стосувалися здебільшого розроблення консервативних методів лікування, в тому числі гормональної корекції різноманітних порушень функціонального стану нейроендокринної системи.

Недостатньо робіт, присвячених гострим гнійно-запальним захворюванням внутрішніх статевих органів, розробленню нових підходів до хірургічного лікування, тактиці ведення доброякісних пухлин матки та яєчників, і в першу чергу це стосується впровадження новітніх ендоскопічних методів в гінекологічній практиці, що знайшли широке застосування в Одеському державному медичному університеті.

Крім того, заслуговує подальшого вивчення проблема передракових захворювань шийки матки, розроблення та широке впровадження скринінгового обстеження даної патології.

Ураховуючи важливість збереження репродуктивного здоров'я жінок в умовах сьогодення, необхідно приділяти більше уваги науковим дослідженням в області гінекологічної патології у дівчат-підлітків. Слід зазначити, що практично відсутні роботи з генетичних досліджень в області ранніх репродуктивних втрат, вивчення їх зв'язку із завмерлими вагітностями, самовільними викиднями та звичним невиношуванням. Перед системою атестації сьогодні стоять вимоги до підвищення наукової цінності та методологічного рівня наукових досліджень, більш практичної їх спрямованості. Особлива увага приділяється підготовці кадрового потенціалу з урахуванням шляхів реформування медичної галузі в нашій країні та забезпечення висококваліфікованими спеціалістами для надання медичної допомоги жіночому населенню.

СПИСОК ДИСЕРТАЦІЙНИХ РОБІТ 2005 рік

Докторські:

1. Данкович Н.О. – д-р мед. наук «Прогнозування та профілактика патології пубертатного періоду у дівчат, народжених із затримкою внутрішньоутробного розвитку».
2. Яроцький М.Є. – д-р мед. наук «Профілактика та корекція системних порушень у жінок з хірургічною менопаузою».

Кандидатські:

3. Приймак І.А. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції при ендометріозі у хворих з безплідністю із застосуванням лапароскопічної хірургії».
4. Берестовий О.О. – канд. мед. наук «Конституціональні особливості жінок з генітальним ендометріозом».

5. Іоффе С.Є. – канд. мед. наук «Оптимізація методів діагностики патології епітелію шийки матки у хворих на генітальний ендометріоз».

6. Аношина Т.М. – канд. мед. наук «Оптимізація підходів до прогнозування, діагностики та лікування фонових і передракових захворювань шийки матки».

7. Кулініч Т.І. – канд. мед. наук «Клініко-патогенетичні аспекти комплексного лікування фонових процесів шийки матки».

8. Рибін А.І. – канд. мед. наук «Диференційований підхід до лікування гіперпластичних процесів ендометрія».

9. Щербина Г.Б. – канд. мед. наук «Оптимізація хірургічного лікування передракових захворювань та раку ендометрія ранніх стадій у хворих з ожирінням».

10. Рак Л.М. – канд. мед. наук «Підвищення ефективності комплексної підготовки ендометрія та порожнини матки у жінок з безплідністю в програмі допоміжних репродуктивних технологій».

11. Суслікова Л.В. – канд. мед. наук «Ендохірургічне лікування перерваної позаматкової вагітності з помірною та масивною крововтратою».

12. Співак А.В. – канд. мед. наук «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційно-реабілітаційної терапії у жінок після тубектомії».

13. Нестеренко О.В. – канд. мед. наук «Профілактика постоваріектомічного синдрому жінок, прооперованих з приводу межових пухлин яєчників».

14. Лоскутов В.М. – канд. мед. наук «Особливості патогенезу і лікування центральної форми синдрому полікістозних яєчників із використанням лапароскопії і церебральної нейротканини плода».

15. Чека Н.Е. – канд. мед. наук «Комплексна реабілітація репродуктивної функції у жінок з кломіфен-резистентними формами синдрому полікістозних яєчників після ендохірургічної стимуляції овуляції».

16. Воробій В.Д. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції жінок після різних варіантів оперативного лікування запальних захворювань гені талій».

17. Василинчук Л.І. – канд. мед. наук «Прогнозування, профілактика та лікування синдрому хронічного тазового болю у жінок після запальних захворювань геніталій».

18. Семеняк А.В. – канд. мед. наук «Профілактика та лікування ускладнень урогенітальних інфекцій у жінок із безплідністю при використанні допоміжних репродуктивних технологій».

19. Кушнір С.В. – канд. мед. наук «Лікувально-діагностичний алгоритм при абсцесі маткової труби у жінок репродуктивного віку».

20. Подоляка Д.В. – канд. мед. наук «Удосконалення діагностики та лікування жінок з вірусно-бактеріальними захворюваннями геніталій з урахуванням морфологічного стану ендометрія».

21. Гошкодеря І.Ю. – канд. мед. наук «Діагностика і реабілітація порушень репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом».

22. Шевченко О.І. – канд. мед. наук «Прогнозування та профілактика гнійно-септичних ускладнень оперативної лапароскопії в гінекології».

23. Конько Д.І. – канд. мед. наук «Клініко-імунологічні особливості підгострого сальпінгоофориту і його комплексне лікування з застосуванням гемокорду».

24. Грінкевич Т.М. – канд. мед. наук «Сучасні методи лікування генітального герпесу у жінок репродуктивного віку».

25. Маслєнніков К.М. – канд. мед. наук «Порівняльні аспекти контрацепції у жінок з бактеріальним вагінозом».

26. Риженко О.С. – канд. мед. наук «Корекція урогенітальних розладів у жінок з клімактеричним синдромом».

27. Єфіменко О.О. – канд. мед. наук «Обгрунтування принципів лікування клімактеричного синдрому у жінок з дисгормональними захворюваннями молочних залоз».

28. Чумак З.В. – канд. мед. наук «Перебіг та лікувальна тактика клімактеричних порушень у жінок з гіпотиреозом».

29. Архипкіна Т.Л. – канд. мед. наук «Клінічні, гормональні та метаболічні показники в перименопаузі у жінок з синдромом полікістозних яєчників в анамнезі».

30. Золото О.В. – канд. мед. наук «Діагностика, лікування та профілактика порушень менструального циклу у дівчат-підлітків з психоемоційними розладами».

31. Надворна О.М. – канд. мед. наук «Особливості статевого та фізичного розвитку дівчат-підлітків в екологічно несприятливих районах півдня України».

32. Абабкова Г.М. – канд. мед. наук «Особливості статевого розвитку та структурно-функціонального стану кісткової тканини у дівчат-підлітків при аменореї».

33. Головіна О.В. – канд. мед. наук «Особливості становлення менструальної функції у підлітків після штучного аборту та комплексний підхід до її реабілітації».

2006 рік

Докторські:

34. Венцківська І.Б. – д-р мед. наук «Передменструальні розлади: клініка, діагностика, прогнозування та лікування».

35. Андрієць О.А. – д-р мед. наук «Вульвовагініти у дівчат в різні вікові періоди статевого дозрівання (етіологія, патогенез. Діагностика, лікування та профілактика)».

Кандидатські:

36. Лівшиць І.В. – канд. мед. наук «Реабілітація пацієнток після лапароскопічних реконструктивно-пластичних операцій з приводу лейоміоми матки».

37. Назаренко О.Я. – канд. мед. наук «Лапароскопічні органозберігаючі операції в лікуванні міоми матки».

38. Гроховська М.В. – канд. мед. наук «Особливості перебігу гіперпластичних процесів ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією».

39. Гончарова Я.О. – канд. мед. наук «Вибір оптимального методу гормонотерапії при генітальному ендометріозі з урахуванням індивідуальної чутливості».

40. Берегова Ю.П. – канд. мед. наук «Особливості перебігу ендометріозу у робітниць, контактуючих з малими дозами летких ароматичних вуглеводнів».

41. Кучеренко С.М. – канд. мед. наук «Клініко-морфофункціональне обґрунтування гормонотерапії аденоміозу».

42. Волосовський П.Р. – канд. мед. наук «Тактика ведення пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом і хронічним тазовим больовим синдромом».

43. Рогачевський О.П. – канд. мед. наук «Оптимізація програми і алгоритму обстеження безплідних жінок з ендометріозом».

44. Чермак І.І. – канд. мед. наук «Профілактика, діагностика та кріохірургічне лікування аденоміозу».

45. Чубатий А.І. – канд. мед. наук «Удосконалення методів діагностики і лікування хворих з внутрішнім ендометріозом».

46. Бринь В.М. – канд. мед. наук «Маткові чинники неплідності, діагностика та лікування».

47. Пащенко С.О. – канд. мед. наук «Диференціальний підхід до реабілітації репродуктивної функції жінок після ендоскопічного лікування тубооваріальних утворень різного ґенезу».

48. Козловський І.В. – канд. мед. наук «Клініко-лабораторні критерії ефективності лапароскопії в лікуванні безпліддя у жінок, які перенесли змішані генітальні інфекції».

49. Матьоха Т.В. – канд. мед. наук «Профілактика запальних процесів внутрішніх статевих органів у жінок, які використовують внутрішньоматкові контрацептиви».

50. Лунько Т.А. – канд. мед. наук «Комплексне обстеження і лікування жінок з синдромом хронічного тазового болю із застосуванням інтроскопічних технологій».

51. Пономаренко О.Р. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції у жінок з гострим сальпінгоофоритом».

52. Рудь В.О. – канд. мед. наук «Оптимізація хірургічного лікування та прогнозування гнійно-запальних захворювань геніталій при внутрішньоматковій контрацепції».

53. Колесник В.Л. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції жінок, що страждають на хронічний сальпінгоофорит».

54. Антоненко І.В. – канд. мед. наук «Оптимізація комплексного лікування хворих з запальними захворюваннями жіночих статевих органів змішаної етіології».

55. Капустін Е.В. – канд. мед. наук «Підвищення ефективності протоколів контрольованої овариальної гіперстимуляції в циклах екстракорпорального запліднення у жінок з ризиком формування слабкої овариальної відповіді».

56. Саіді Сухаель Бен Мухамед – канд. мед. наук «Диференційні критерії діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників».

57. Ханча Г.М. – канд. мед. наук «Корекція порушень репродуктивної системи після гістеректомії у жінок фертильного віку».

58. Богонос Л.І. – канд. мед. наук «Диференційовані підходи до лікування функціональної стрес індукованої галактореї у збереженні репродуктивного здоров'я жінки».

59. Іяд Х.А. Олаймі – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції жінок з функціональною гіперпролактинемією».

60. Гопчук О.М. – канд. мед. наук «Корекція порушень менструального циклу у жінок з герпетичною інфекцією».

61. Блажко О.В. – канд. мед. наук «Гормонально-імунологічні порушення у жінок з ендокринною безплідністю та їх не медикаментозна корекція».

62. Бітчук О.Д. – канд. мед. наук «Вплив хірургічної менопаузи на стан організму та систему опори та руху жінки».

63. Сольський В.С. – канд. мед. наук «Обгрунтування методів профілактики та лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з артеріальною гіпертензією».

64. Рубан Я.А. – канд. мед. наук «Порівняльні аспекти контрацепції у жінок з нейроциркуляторною астенією».

65. Попандопуло А.Д. – канд. мед. наук «Оптимізація лікування хворих на рубцеву деформацію шийки матки (клініко-експериментальне дослідження)».

66. Вавринчук О.М. – канд. мед. наук «Сучасні підходи до лікування трубної вагітності».

67. Марчук Н.Ю. – канд. мед. наук «Гормонально-метаболічні порушення у дівчат-підлітків з ювенільними маткових кровотечами та їх корекція».

68. Мальцева О.І. – канд. мед. наук «Особливості становлення функції статевої системи у дівчат, які мешкають біля великих промислових підприємств металургійного профілю».

69. Грицько М.І. – канд. мед. наук «Порушення репродуктивного здоров'я у дівчат-підлітків з екстрагенітальною патологією і можливі шляхи її корекції».

70. Лебедєва О.А. – канд. мед. наук «Артифіційні аборти у дівчат-підлітків: профілактика ускладнень і реабілітація репродуктивної функції».

71. Трохимович О.В. – канд. мед. наук «Корекція порушень репродуктивного здоров'я у молодих жінок з гіперандрогенією на тлі запальних захворювань геніталій».

72. Влодзієвська Н.В. – канд. мед. наук «Особливості становлення репродуктивної функції у дівчат-підлітків, які навчаються в умовах активного використання комп'ютерних програм».

73. Перевозчиков В.В. – канд. мед. наук «Клініко-патогенетичні особливості затримки статевого розвитку у дівчаток-підлітків, які виховуються в різних мікросоціальних умовах».

2007 рік

Докторські:

74. Дубініна В.Г. – д-р мед. наук «Прогнозування та рання діагностика пухлинних захворювань ендометрія».

75. Процепко О.О. – д-р мед. наук «Хірургічне лікування та інтраопераційна профілактика генітального пролапса».

76. Тучкіна І.О. – д-р мед. наук «Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією».

Кандидатські:

77. Зятіна О.М. – канд. мед. наук «Патогенетично обґрунтовані підходи при лікуванні запальних захворювань придатків матки».

78. Маслій Ю.В. – канд. мед. наук «Етіопатогенетичні механізми та способи корекції синдрому слабкої відповіді яєчників в програмах екстракорпорального запліднення».

79. Симончук О.В. – канд. мед. наук «Обгрунтування цілеспрямованої гормонотерапії в комплексному лікуванні ендометріоїдного рака яєчника».

80. Волошин О.А. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції жінок після лапароскопічного лікування кіст і доброякісних пухлин яєчника».

81. Могілевський Д.М. – канд. мед. наук «Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок пізнього репродуктивного віку».

82. Гузь І.А. – канд. мед. наук «Роль порушень ліпідного обміну та ендотеліальної дисфункції у розвитку фіброміоми матки на фоні ожиріння».

83. Чубей Г.В. – канд. мед. наук «Тактика лікування жінок з аденоміозом у поєднанні з запальними процесами геніталій».

84. Николин Л.Б. – канд. мед. наук «Клініко-патогенетичні аспекти генітального ендометріозу, оптимізація діагностики, лікування та реабілітації репродуктивної функції жінки».

85. Матійців О.Б. – канд. мед. наук «Лікування хронічного рецидивуючого урогенітального хламідіозу у жінок репродуктивного віку».

86. Дужа-Еластал О.І. – канд. мед. наук «Оптимізація лікування пацієнток, хворих на сальпінгоофорит».

87. Бакун О.В. – канд. мед. наук «Підвищення ефективності запліднення in vitro при лікуванні жіночого безпліддя трубного походження з урахуванням ролі антиовариальних антитіл».

88. Берая Д.Ю. – канд. мед. наук «Клініко-патогенетичне лікування урогенітальних мікоплазмозів у жінок репродуктивного віку».

89. Авдєєва В.Б. – канд. мед. наук «Оптимізація лікування гнійно-запальних захворювань геніталій у жінок репродуктивного віку».

90. Ферсі Ханен – канд. мед. наук «Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при хронічному гнійному сальпінгоофориті у жінок фертильного віку».

91. Нітефор І.Б. – канд. мед. наук «Покращання репродуктивного здоров'я жінок з урогенітальною вірусною інфекцією».

92. Михайленко О.М. – канд. мед. наук «Комплексне лікування хворих з цервікальними інтраепітеліальними нео-

плазіями, асоційованими з вірусами папілом людини, із застосуванням інтерферонотерапії».

93. Ісмаіл Мохамед Саламех Абу Селех – канд. мед. наук «Диференційна діагностика патологічних процесів епітелію шийки матки в процесі малігнізації».

94. Чужа М.М. – канд. мед. наук «Реабілітація жінок, які перенесли травми шийки матки при перших пологах».

95. Мехедко В.В. – канд. мед. наук «Профілактика післяопераційних ускладнень у жінок після піхвових реконструктивно-пластичних операцій».

96. Чеботарьова М.О. – канд. мед. наук «Рання діагностика та профілактика спайкового процесу після гінекологічних операцій».

97. Айкашев С.А. – канд. мед. наук «Прогнозування та профілактика ускладнень при штучному перериванні незапланованої вагітності на ранніх термінах».

98. Донченко Т.М. – канд. мед. наук «Диференційований підхід до призначення гормональних контрацептивів у жінок з цукровим діабетом I типу».

99. Литвинчук І.В. – канд. мед. наук «Порівняльні аспекти контрацепції у жінок з різним індексом маси тіла».

100. Барабадзе І.В. – канд. мед. наук «Тактика ведення хворих з хронічним сальпінгоофоритом при системному червоному вовчаку».

101. Ісламова Г.О. – канд. мед. наук «Профілактика та лікування клімактеричних розладів у жінок з аутоімунним тиреоїдитом».

102. Козарь В.Я. – канд. мед. наук «Репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку, мешканок сільськогосподарського регіону з природним йододефіцитом».

103. Яроцька І.В. – канд. мед. наук «Оптимізація методів діагностики та лікування хворих з доброякісними захворюваннями матки в поєднанні з патологією щитоподібної залози після гістероовароектомії».

104. Косолапова Н.В. – канд. мед. наук «Нові підходи до лікування патології пубертатного періоду у дівчат з дифузною еутиреоїдною гіперплазією щитоподібної залози».

105. Кравчук І.І. – канд. мед. наук «Прогнозування і профілактика захворювань шийки матки у сексуально активних дівчат-підлітків».

106. Попова О.В. – канд. мед. наук «Санаторно-курортне лікування порушень репродуктивної сфери дівчаток пубертатного віку з остеопенічним синдромом».

2008 рік

Докторські:

107. Єрмоленко Т.О. – д-р мед. наук «Прогнозування, діагностика, корекція метаболічних порушень, що обумовлені гіпофункцією яєчників».

108. Носенко О.М. – д-р мед. наук «Доброякісні кістозні утворення яєчників: епідеміологія, патогенез, діагностика та відновлення репродуктивного здоров'я».

109. Мірович Є.Д. – д-р мед. наук «Патогенетична профілактика та реабілітація при опущеннях і випадіннях внутрішніх статевих органів у жінок групи ризику».

110. Григоренко А.П. – д-р мед. наук «Прогноз та профілактика випадіння внутрішніх статевих органів у жінок, хірургічна реабілітація».

111. Булавенко О.В. – д-р мед. наук «Недостатність лютеїнової фази: клініка, діагностика та лікування».

Кандидатські:

112. Бен Мессаоуд Ершид – канд. мед. наук «Диференційна діагностика маткових кровотеч в пост менопаузі».

113. Бодрягова О.І. – канд. мед. наук «Обгрунтування диференційованих методів лікування дисфункціональних маткових кровотеч у жінок пізнього репродуктивного віку».

114. Каштальян М.М. – канд. мед. наук «Гістероскопічна хірургія в лікуванні хворих з поєднаними гіперпластичними процесами ендо- та біометрія».

115. Цинтар С.А. – канд. мед. наук «Диференційні маркери гіперплазій ендометрія в залежності від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу».

116. Малова Ю.О. – канд. мед. наук «Диференційований підхід до комплексного лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку».

117. Борисов М.В. – канд. мед. наук «Лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом в пременопаузі».

118. Вигівська Л.М. – канд. мед. наук «Деякі аспекти патогенезу, діагностики, лікування ендометріозу шийки матки».

119. Стрельцова Т.Р. – канд. мед. наук «Особливості гормональної контрацепції у ВПЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку з патологією шийки матки».

120. Попова Т.В. – канд. мед. наук «Диференційований підхід до комплексного лікування та профілактики запальних захворювань шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок».

121. Берегуляк О.О. – канд. мед. наук «Клініко-патогенетичні аспекти профілактики та лікування постоваріоектомічного синдрому».

122. Рубан К.С. – канд. мед. наук «Корекція репродуктивних порушень у жінок з синдромом полікістозних яєчників».

123. Козуб М.М. – канд. мед. наук «Порівняльна оцінка лапароскопічних методик лікування у відновленні репродуктивної функції хворих із дермоїдними кістами яєчників».

124. Гінчицька Л.В. – канд. мед. наук «Особливості перебігу остеопорозу у жінок з фізіологічною менопаузою та після тотальної оваріоектомії».

125. Іваненко С.В. – канд. мед. наук «Черезпіхвова екстирпація матки: обґрунтування показань та профілактика післяопераційних ускладнень».

126. Таран О.А. – канд. мед. наук «Сучасні аспекти діагностики та профілактики післяопераційного спайкового процесу у жінок репродуктивного віку (клініко-експериментальна робота)».

127. Гарсалі Рашид – канд. мед. наук «Рання реабілітація репродуктивної функції у пацієнток з позаматковою вагітністю».

128. Вереснюк Н.С. – канд. мед. наук «Диференційна діагностика гіперпролактинемічних станів у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я та методи їх корекції».

129. Лимар Н.А. – канд. мед. наук «Оптимізація лікування дисменореї у жінок, що не народжували, при поєднаних формах урогенітальної інфекції».

130. Драчевська М.М. – канд. мед. наук «Прогнозування, диференційний підхід до діагностики та корекції дисменореї».

131. Слінчук Н.В. – канд. мед. наук «Корекція клімактеричних порушень у жінок з патологією гепатобіліарної системи».

132. Євдокимова В.В. – канд. мед. наук «Профілактика і діагностика тромботичних ускладнень після гінекологічних операцій у хворих з антифосфоліпідним синдромом».

133. Касянчук Н.Ю. – канд. мед. наук «Наукове обґрунтування методів передгравідарної підготовки перед допоміжними репродуктивними технологіями у жінок з патологією щитоподібної залози».

134. Алексенко О.Г. – канд. мед. наук «Діагностичний алгоритм, лікувальна тактика при порушеннях репродуктивної системи, що супроводжуються виникненням дисгормональних захворювань молочних залоз».

135. Поліщук О.Л. – канд. мед. наук «Порівняльні аспекти контрацепції у жінок з хронічним пієлонефритом».

136. Миронюк Ю.М. – канд. мед. наук «Репродуктивне здоров'я жінок при тривалій внутрішньоматковій контрацепції».

137. Вітюк А.Д. – канд. мед. наук «Підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози».

138. Антонецька Н.Б. – канд. мед. наук «Особливості діагностики та лікування безпліддя при використанні лапароскопії та допоміжних репродуктивних технологій в жінок із мікоплазмозом».

139. Хасаян О.В. – канд. мед. наук «Безплідний шлюб: причини розвитку, частота, структура, фактори ризику».

140. Ханча Ф.О. – канд. мед. наук «Комплексна реабілітація репродуктивної функції у жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя».

141. Шевчук І.І. – канд. мед. наук «Нові підходи до діагностики та лікування хламідіозу в жінок з безпліддям».

142. Халіль Ахмад Халіль Абу Сара – канд. мед. наук «Особливості клінічного перебігу, діагностики, терапії і контролю ерадикації урогенітального мікоплазмозу у жінок».

143. Гусаківська О.В. – канд. мед. наук «Лікування і профілактика рецидивів хронічного сальпінгоофориту хламідійної етіології».

144. Бачигіна О.В. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції у жінок з хронічною урогенітальною інфекцією».

145. Яценко В.Ю. – канд. мед. наук «Діагностика, лікування та профілактика рецидивів функціональних кіст яєчників у дівчат-підлітків на тлі запальних захворювань геніталій».

146. Білоченко А.М. – канд. мед. наук «Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування неспецифічних вульвовагінітів у дівчаток препубертатного віку».

2009 рік

Докторські:

147. Косей Н.В. – д-р мед. наук «Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування)».

148. Кондратюк В.К. – д-р мед. наук «Пухлиноподібні ураження яєчників (діагностика, аспекти патогенезу. лікування)».

149. Гюльмамедова І.Д. – д-р мед. наук «Диференційований підхід до діагностики та лікування безплідного шлюбу із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій».

150. Лещева Т.В. – д-р мед. наук «Репродуктивне здоров'я жінок при різних методах контрацепції».

Кандидатські:

151. Ледін Д.С. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції жінок після гістерорезектоскопічного лікування субмукозної міоми матки».

152. Винярський Я.М. – канд. мед. наук «Алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку».

153. Брауде І.Є. – канд. мед. наук «Гістеректомія в жінок, які багато народжують».

154. Камуз Н.Ю. – канд. мед. наук «Сучасний підхід до діагностики та лікування інвертованої папіломи шийки матки».

155. Габорець Ю.Ю. – канд. мед. наук «Лікування дисплазій епітелію шийки матки на тлі аденоміозу у жінок фертильного віку».

156. Броварська Ю.М. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції жінок з безпліддям на тлі доброякісних новоутворень яєчників».

157. Березовська О.Є. – канд. мед. наук «Обмінно-ендокринні порушення при постоваріектомічному синдромі та їх корекція».

158. Супрун А.Є. – канд. мед. наук «Лапароскопічна оваріоектомія в комплексному лікуванні хворих з гормонозалежним раком молочної залози».

159. Сінєнко Н.О. – канд. мед. наук «Оптимізація тактики ведення хворих з доброякісними і пограничними пухлинами та пухлиноподібними новоутвореннями яєчників».

160. Ван Пін – канд. мед. наук «Диференційна діагностика і лапароскопічне лікування ендометріоїдних кіст яєчників».

161. Кудлай О.М. – канд. мед. наук «Реабілітація репродуктивної функції жінок з безпліддям різного ґенезу».

162. Жабіцька Л.А. – канд. мед. наук «Діагностика, лікування та профілактика трубного безпліддя».

163. Яцина О.І. – канд. мед. наук «Реабілітаційні заходи в програмі відновлення репродуктивної функції у жінок після консервативного лікування трубної вагітності».

164. Гресько М.Д. – канд. мед. наук «Оптимізація лікування надмірних маткових кровотеч з урахуванням порушень в системі гемостазу у жінок в пре менопаузі».

165. Ночвіна О.А. – канд. мед. наук «Дисгормональні розлади у жінок раннього репродуктивного віку в поєднанні з дисбіозом та їх корекція».

166. Яшина О.Г. – канд. мед. наук «Профілактика ускладнень перименопаузального періоду у жінок з метаболічними порушеннями».

167. Тарасов О.І. – канд. мед. наук «Лікування та профілактика клімактеричних порушень у жінок, які перенесли інфаркт міокарда».

168. Лесків В.Л. – канд. мед. наук «Тактика ведення гінекологічних захворювань на тлі аутоімунного тиреоїдиту».

169. Дорошенко С.А. – канд. мед. наук «Прогнозування та профілактика нетримання сечі у жінок після гістеректомії».

170. Кулаковська О.В. – канд. мед. наук «Індивідуалізація підходів до ведення жінок із стресовим нетриманням сечі».

171. Охріменко Л.А. – канд. мед. наук «Стан репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку з алкогольною інтоксикацією».

172. Прикупенко О.В. – канд. мед. наук «Гострі запальні захворювання придатків матки у невідкладній гінекології: діагностика і лікувальна тактика».

173. Черкасова В.С. – канд. мед. наук «Оптимізація лікування рецидивуючого генітального герпесу у жінок репродуктивного віку».

174. Ходорчук К.В. – канд. мед. наук «Особливості перебігу пубертатного періоду та структурно-функціонального стану кісткової тканини у дівчат-підлітків групи високого ризику».

175. Носарь Є.А. – канд. мед. наук «Функція статевої системи у дівчат-підлітків, які перенесли оперативне втручання з приводу гострого апендициту».

Аномальные маточные кровотечения репродуктивного возраста – современное состояние проблемы, средства коррекции

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук, Т.В. Герасимова
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Проблема маточных кровотечений связана со снижением индекса здоровья и фертильности, наблюдающимся в последнее время. Терапия и профилактика должны быть комплексными и подбираться индивидуально в зависимости от тяжести кровотечения, возраста женщины, репродуктивного анамнеза и этиологии. Транексам является эффективным патогенетическим средством коррекции нарушений гемостаза у больных с маточными кровотечениями на амбулаторном и стационарном этапах. Основными задачами противорецидивной терапии являются стабилизация работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, восстановление овуляции, восполнение дефицита половых стероидных гормонов, лечение воспалительных процессов.

Ключевые слова: *маточные кровотечения, лечение, транексамовая кислота.*

В последние годы отмечается рост числа нарушений менструального цикла по типу маточных кровотечений (МК) в структуре гинекологических заболеваний, их частота, по данным различных авторов, составляет 4–17% от общего числа гинекологических больных [1, 4].

По данным авторов, клинические проявления дисфункциональных маточных кровотечений характеризуются у 68,8% метроррагией, у 26,2% – меноррагией и у 5% – менометроррагией [6, 12].

Проблема МК связана со снижением индекса здоровья и фертильности, наблюдающимся при данной патологии, гиперпластическими процессами эндометрия, являющимися фоновыми, а иногда и предраковыми патологическими состояниями.

В 2005 г. в Вашингтоне эксперты из 35 различных стран представили доклады о проблемах диагностики, лечения, а также терминологии МК. Было установлено, что различия и многообразие в определении термина «дисфункциональные маточные кровотечения» (ДМК) часто ведут к некорректной интерпретации данных научных разработок, затрудняют взаимопонимание и обучение специалистов, а также проведение мультинациональных клинических исследований. В различных странах, школах, учебных пособиях, клинических рекомендациях даны различные определения ДМК, и клиницисты разных стран по-разному понимают этот термин. Так, в некоторых странах (например, в США) под этим термином подразумевали любое аномальное кровотечение, которое расценивали как симптом, в других же (в частности, во многих странах Европы) ДМК было диагнозом, включающим овуляторные и ановуляторные кровотечения. Таким образом, был введен всеобъемлющий термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК), подразумевающий любое МК, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста [10].

Известно, что дисфункциональные маточные кровотечения – это патология, обусловленная функциональными нарушениями в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–матка, в основе которых лежат нарушения ритмической секреции гормонов яичника. Отмеченный рост МК, связанных с нарушениями в системе гипоталамус–гипофиз–яичники, обусловлен современной проблемой женщин, – увеличением числа менструаций в 10 раз по сравнению с количеством их у женщин 100 лет назад.

Морфологическим субстратом кровотечения является гиперплазированный эндометрий. Однако в последние годы появились сведения, что кровотечения могут быть обусловлены неполноценной секреторной трансформацией эндометрия и пролиферативными изменениями эндометрия за счет недостатка рецепторов, содержащих прогестерон [2, 4, 8, 11].

Патогенез кровотечений не всегда связан с гиперпластическими процессами в эндометрии. В физиологических условиях продолжительность маточного кровотечения связана с согласованным действием сосудистых, клеточных и тканевых факторов. Изменения, происходящие в слизистой оболочке тела матки, непосредственно или косвенно, через метаболизм местных факторов, связаны с определенными гормональными изменениями. Продолжительность и интенсивность функционального МК зависят от исходной концентрации половых гормонов в крови, скорости и степени снижения их уровня [9, 12].

Понятие АМК включает в себя такие термины, как «тяжелое менструальное кровотечение» (heavy menstrual bleeding, HMB), подразумевающее бóльшую по объему или длительности менструацию, а также нерегулярные (irregular menstrual bleeding) и длительные менструальные кровотечения (prolonged menstrual bleeding). При этом анемия не является обязательным критерием тяжелого МК [10].

Основными компонентами МК являются: физический, эмоциональный, социальный и материальный дискомфорт пациентки.

Учитывая многообразие причин и механизмов развития АМК, терапия и их профилактика должны быть комплексными и подбираться индивидуально в зависимости от тяжести кровотечения, возраста женщины, репродуктивного анамнеза и главное – этиологии кровотечения. Понимание механизмов развития АМК помогает в правильном подборе терапии в течение коррекции гормональной дисфункции. ДМК или, согласно последней терминологии, АМК функциональной природы делятся на овуляторные и ановуляторные. Ановуляторные эстрогенные кровотечения прорыва возникают при длительном воздействии низких доз эстрогенов при атрезии фолликула, т.е. относительной гиперэстрогении на фоне невысокого содержания эстрогенов или при персистенции фолликула, приводящей к абсолютной гиперэстрогении [4, 14].

Ановуляторные эстрогенные кровотечения отмены возникают при отмене препаратов эстрогенов или после билатеральной овариоэктомии. Гестагенные кровотечения прорыва возникают при применении пролонгированных гестагенных препаратов или при длительном назначении пероральных гестагенов. При этом происходит нарастание и децидуализация стромы эндометрия с недоразвитием желез, что приводит к неравномерному очаговому отторжению эндометрия и появлению кровотечения [1].

Гестагенное кровотечение отмены происходит после снижения концентрации прогестерона, например при проведении прогестероновой пробы по поводу аменореи. Терапия МК в конечном счете сводится к решению двух основных задач: остановке кровотечения и профилактике его рецидивов и может проводиться как с использованием хирургических вмешательств, так и медикаментозными средствами.

Для остановки АМК используют и хирургические, и консервативные методы. На первом этапе остановки острого кровотечения в большинстве случаев применяют хирургический гемостаз, или гистероскопию, или раздельное диагностическое выскабливание канала шейки матки и полости матки в сочетании с симптоматической терапией. На сегодняшний день существует большое количество гемостатических средств, выбор которых при лечении меноррагий определяется выраженностью кровотечения, путем введения препарата, временем начала гемостатического действия, побочными эффектами и др. [4].

Согласно современным данным спектр препаратов, используемых при гемостазе, довольно широк (табл. 1).

Ингибиторы фибринолиза теоретически целесообразно использовать только для остановки кровотечения, связанного с первичной системной или местной активацией фибринолиза. На практике, однако, выполнение этого правила представляет серьезную проблему, поскольку предполагает необходимость лабораторно и визуально подтвердить показания к назначению препарата и исключить другие возможные причины кровотечения. Однако данная позиция касательно применения ингибиторов фибринолиза в последние годы стала изменяться, чему способствовал накопленный опыт применения транексамовой кислоты при лечении пациентов с менометроррагией, кровотечениями при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и другими видами кровотечений [7, 10, 11, 19].

Транексамовая кислота – Транексам – относится к синтетическим ингибиторам фибринолиза и вследствие структурного сходства с лизином способна по конкурентному типу блокировать процесс активации плазминогена, предупреждая лизис тромба в зоне повреждения сосуда, угнетает фибринолиз, оказывает системный гемостатический эффект при повышенной фибринолитической активности плазмы [7].

Установлено, что препарат транексамовой кислоты значительно уменьшает объем кровопотери и потребность в гемотрансфузиях, при этом её использование не сопровождается увеличением числа тромботических осложнений и смертельных исходов [9]. По данным различных авторов, установлено, что по антифибринолитической активности транексамовая кислота значительно превосходит ∑-амино-

Таблица 1

Свойства отдельных лекарственных препаратов, используемых в лечении меноррагии*

Препарат	Уменьшение менструальной кровопотери	Побочные эффекты	Дополнительные положительные эффекты
Мефенаминовая кислота	20-50%	Желудочные расстройства, тошнота, рвота, бронхоспазм	Применяется во время менструации, устраняет дисменорею и менструальные мигрени
Транексамовая кислота	47-54%	Тошнота, рвота, диарея, нарушения цветового зрения	Применяется во время менструации
Оральные гестагены (на 21-й день)	32-50%	Отеки, задержка жидкости в организме, нагрубание грудных желез, увеличение массы тела, тошнота, головокружения, головная боль, диспепсия, акне, кожные высыпания, гирсутизм, аллопеция	Регуляция менструального цикла, защита эндометрия во время межциклических кровотечений
Левоноргестрелвысвобождающие внутриматочные системы	74-97%	Межциклические кровотечения в первые три цикла. Остальные побочные эффекты, вызываемые гестагенами	Контрацепция, защита эндометрия
Пролонгированные гестагены	50-66%	Нерегулярные менструации, Увеличение массы тела, сухость влагалища, снижение либидо, изменчивость настроения	Контрацепция
Комбинированные оральные контрацептивы	43%	Тошнота, рвота, головная боль, нагрубание грудных желез, увеличение массы тела	Контрацепция, регуляция менструального цикла, устраняют дисменорею и предменструальный синдром. Уменьшают риск возникновения воспалительных заболеваний малого таза, рака матки и яичников, предотвращает заболевания грудных желез
Даназол	49,7%	Мышечные судороги, подташнивание, увеличение массы тела, задержка жидкости в организме, атрофия грудных желез, акне, жирность кожи, гирсутизм, атрофические вагиниты	Уменьшение дисменореи
Аналоги гонадотропного гормона	Более 90%	Приливы, ночная потливость, сухость влагалища, снижение, либидо, остеопороз	Уменьшение дисменореи и выраженных предменструальных симптомов

* S. Nath, S. Bhattacharya. Абердин, Англия.

капроновую кислоту: в 10–100 раз in vitro и в 10–26 раз in vivo [16].

Обоснованное использование соответствующих лекарственных препаратов, применяемых при МК, является важнейшей составляющей в ведении пациенток с менометроррагиями.

Целью работы явилось изучение эффективности применения препарата Транексам в схемах купирования аномальных МК на этапах амбулаторной и стационарной помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование эффективности транексамовой кислоты (Транексам) в форме ампул по 5 мл – 250 мг для внутривенного введения, а также в таблетированной форме (250 мг) проводили одновременно в амбулаторных и стационарных условиях.

Под наблюдением находились 40 пациенток репродуктивного возраста, госпитализированных с аномальными МК (как мено-, так и метроррагиями) и исключенной беременностью любой локализации.

Пациентки были распределены в 2 группы, в 1-ю группу вошли 20 пациенток, которым при поступлении в стационар внутривенно капельно вводили Транексам в дозе 1000 мг в течение 20 мин, кюретаж в данной группе не проводили. Во 2-ю группу вошли 20 пациенток, которым на фоне кюретажа проводили сопутствующую гемостатическую терапию.

Амбулаторно мы наблюдали женщин, обратившихся в женскую консультацию ЦРП Печерского района с АМК, которым в результате обследования был установлен диагноз полименореи, не требующей стационарного ведения. В данной группе (20 женщин) был рекомендован прием Транексама в форме таблеток по 0,5 г 2–3 раза в день, в течение первых 3 дней менструации на фоне патогенетической терапии (противовоспалительные средства, гормональная коррекция), группа сравнения получала этиопатогенетическую терапию в комплексе с общеприяными гемостатическими средствами (20 женщин).

Транексам обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (патология тромбоцитов, менометроррагии). Абсорбция при пероральном приеме доз в диапазоне 0,5–2 г – 30–50%. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 3 ч. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется до 17 ч, в плазме – до 7–8 ч. В случае нарушения выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы, как амбулаторные так и стационарные, были эпидемиологически сопоставимы. Средний возраст женщин составил 32±0,6 года.

При поступлении в стационар проводили анализ показателей красной крови, параметров коагулограммы. Первое введение Транексама осуществляли в условиях гинекологического отделения парентерально. При недостаточном гемостазе в 1-й группе повторно вводили Транексам через 8 ч в дозе 1000 мг. Через 24 ч от момента поступления повторяли клинический анализ крови, исследовали коагулограмму.

В условиях общей анестезии больным 2-й группы были выполнены гистероскопия и кюретаж слизистой оболочки матки. После окончания операции контролировали общее состояние, количество теряемой крови, показатели концентрации гемоглобина, гематокрита, коагулограммы. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 6.0.

Таблица 2

Динамика показателей гемоглобина и гематокрита у оперированных больных

Показатель	2-я группа	1-я группа	p
Гемоглобин, г/л	118±25	122±30	> 0,5
Гематокрит, %	36,9±4,9	36,1±4,9	>0,5

Таблица 3

Показатели коагулограммы через сутки после терапии

Показатель	1-я группа	2-я группа
Тромбоциты, $10\times^9$/ л	174,6±44,2	171±38,2
АЧТВ, с	22,2±8,6	16,2±7,7
ПВ, с	10,2±3,4	10,6±5,5
ТВ, с	8±2	6±2
Фибриноген, г/л	3,6±1,1	3,8±1,0

Результаты исследования свидетельствуют, что статистически значимые отличия между группами появились к концу первых суток с момента поступления в стационар и проявлялись достоверным снижением концентрации гемоглобина при отсутствии Транексама в лечебном протоколе (табл. 2).

Осложнений, связанных с введением препарата, признаков флеботромбоза нижних конечностей в процессе проведенного исследования, не выявлено.

В 1-й группе женщин применение Транексама в комплексе лечебных мероприятий позволило добиться гемостаза без применения хирургического пособия в 80% случаев (16 женщин), 4 женщинам, не отреагировавшим на повторное введение Транексама, пришлось прибегнуть к хирургическому гемостазу. Ингибирующее влияние на фибринолиз, по-видимому, обусловливает эффективность Транексама в комплексном лечении МК, являясь патогенетической основой действия препарата. Анализ показателей коагулограммы представлен в табл. 3.

Тенденция к увеличению числа тромбоцитов, росту фибриногена, уменьшению показателей ПВ, ТВ и АЧТВ в 1-й группе свидетельствует о нормализации показателей коагулограммы и ингибирование фибринолитической активности. Касательно амбулаторной терапии таблетированной формой Транексама.

Известно, что у женщин с обильными МК отмечается высокий уровень активации плазминогена в эндометрии. Транексамовая кислота конкурентно ингибирует превращение плазминогена в плазмин и нейтрализует фибринолитическую активность в эндометрии. Кроме того, за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, транексамовая кислота обладает противовоспалительным эффектом [14, 19]. Гемостатический эффект в группе женщин, получавших амбулаторное лечение с применением Транексама был выше относительно группы сравнения (стойкий терапевтический эффект был достигнут в 94,6 % случаев относительно 87,4% в группе сравнения). Этот потенциал приписывается более устойчивой и прочной молекулярной структуре транексамовой кислоты по сравнению с существующими гемостатическими средствами. На основании проведенного исследования были сделаны следующие выводы. Введение среднетерапевтической дозы Транексама (1000 мг) при поступлении в стационар женщин с атипическими ургентными метроррагиями позволяет добиться значимого гемостатического эффекта, при этом сокращается время пребывания в стационаре и

ТРАНЕКСАМ

транексамова кислота

Профілактика та лікування кровотечі

© Dr. Martin Oeggerli/Visuals Unlimited/Corbis/FotoChannels

Ця інформація призначена виключно для фахівців охорони здоров'я.

Назва лікарського засобу: ТРАНЕКСАМ. **Характеристика лікарського засобу:** таблетки, вкриті оболонкою; розчин для ін'єкцій. **Лікувальні властивості:** інгібітор фібринолізу. **Код АТС:** B02A A02. **Побічна дія:** при застосуванні препарату можуть виникати алергічні реакції (висип, свербіж, кропив'янка), диспепсичні явища (анорексія, нудота, блювання, печія, діарея), запаморочення, слабкість, сонливість, тахікардія, біль у грудній клітці. Артеріальна гіпотензія (при швидкому внутрішньовенному введенні), порушення кольорового зору; нечіткість зору, тромбоз або тромбоемболія (ризик розвитку мінімальний).

Лікарський засіб має протипоказання.

Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Зберігати в місцях, недоступних дітям.

Виробник: *таблетки* ЗАТ «Мир-Фарм», р. п. № UA/7884/01/01, видане МОЗ України;
ампули ЗАТ «Обнінська хіміко-фармацевтична компанія», р. п. № UA/7884/02/01, видане МОЗ України.

STADA CIS

суммарная кровопотеря. Отсутствие первичного эффекта позволяет вводить данный препарат повторно через 8 ч в дозе 1000 мг.

Применение Транексама в амбулаторных условиях в схемах терапии полименорей у женщин репродуктивного возраста свидетельствует о высокой эффективности используемого средства (94,6%). Основными задачами противорецидивной терапии являются нормализация работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, восстановление овуляции, восполнение дефицита половых стероидных гормонов, лечение воспалительных процессов.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование свидетельствует, что Транексам является эффективным патогенетическим методом коррекции нарушений гемостаза у больных с МК на амбулаторном и стационарном этапе. Быстрота достижения «острого» фармакологического гемостаза дает временной интервал для дальнейшего обследования и подготовки к дополнительным мерам коррекции, в том числе к хирургическому при необходимости. Использование Транексама при аномальных маточных кровотечениях эффективно и может быть рекомендовано для повседневной работы с пациентками врачам на всех этапах оказания медицинской помощи данной групе пациенток.

Аномальні маткові кровотечі репродуктивного віку – сучасний стан проблеми, засоби корекції
Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук, Т.В. Герасимова

Проблема маткових кровотеч пов'язана зі зниженням індексу здоров'я і фертильності, що спостерігається останнім часом. Терапія і профілактика повинні бути комплексними і підбиратися індивідуально залежно від тяжкості кровотечі, віку жінки, репродуктивного анамнезу та етіології. Транексам є ефективним патогенетичним методом корекції порушень гемостазу у хворих з матковими кровотечами на амбулаторному та стаціонарному етапах. Основними завданнями протирецидивної терапії є стабілізація роботи гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, відновлення овуляції, заповнення дефіциту статевих стероїдних гормонів, лікування запальних процесів.
Ключові слова: *маткові кровотечі, лікування, транексамова кислота.*

Abnomal uterine bleeding at reproductive age - modern condition problems, strategy of correction
U. Vdovichenko, E. Gopchuk, T. Gerasimova

Problem of uterine bleeding relates to the low index of health and fertility. Therapy and prevention are taken personaly, depending on the gravity of bleeding, age, reproductive anamnesis and ethiology. Traneksam is an effective pathgenetic method of correction of violations hemostasis in patients with uterin bleeding as outpatient and at clinic. Mainly the tasks of antyrecidive therapy hypothalamic-pituitary-ovarian system, restoration of ovulation, inreaching deficiency of sex steroid hormones, treatment of inflammatory processes.
Key words: *uterine bleeding, treatment, traneksam acid.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М., Железнов Б.Ю., Запорожан В.Н. Гиперпластические процессы эндометрия // Руководство по эндокринной гинекологии /Под. ред. Е.М. Вихляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 247 с.
2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Маточные кровотечения. – Спб, 2000. – 253 с.
3. Горбушин С.А., Скопичев В.Г. Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин /Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб., 1995, С. 61–63.
4. Запорожан В.Н., Вихляева Е.М., Железнов Б.И. Дисфункциональные маточные кровотечения // Руководство по эндокринной гинекологии/ Под ред. Е.М. Вихляевой. – 3-е изд., стереотип. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. – С. 396.
5. Запорожан В.Н., Вихляева Е.М., Железнов Б.Н. Дисфункциональные маточные кровотечения // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997. – С. 395–697
6. Йен С.С.К. Метсруальный цикл женщины / В кн.: «Репродуктивная эндокринология»/ Под. ред. С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе. – М., 1998. – С. 269–300.
7. Лопухин В.О. Возможности применения препарата «Трансамча» в составе комбинированной терапии гемостазиологических нарушений в акушерстве и гинекологии. Проблемы гемостаза и современные возможности эффективного лечения кровотечения в акушерстве и гинекологии. – Сб. ст. – М., 1998. – С. 3.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. для врачей. – М: ООО «МИА», 2007. – С. 42.
9. Плоткин Д.В., Поварихина О.А. Современные средства лекарственной гемостатической терапии. – «ФАРМиндекс-Практик» 2004. – Вып. 6. – С. 40–46.
10. Татарчук Т.Ф., Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко, И.Н. Капшук Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений/ Репродуктивная эндокринология. – К., 2006. – 16–20 с.
11. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты: клиническое значение. – Фарматека. – 2008; 16: 17–22.
12. Anastasiadis P.G., Skaphida P.G. et al. Descriptive epidemiology hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding//Eur. J. Gynecol. Oncol. 2000. – 21 (2): 131. – 4. 1007.
13. Anderson L., Nilsson I.M., Nilehn J.E., et al. Experimental and clinical studies and AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. Scan J Haematol 1965; 2: 230–247.
14. Apgar B. Dysmenorhea and dysfunctional uterine bleeding. Prim Care. – 1997. – 24 (1). – P. 161–78.
15. Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K.Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2004 Feb 10; 112 (2): 154–7.
16. Katsaros D., Petricevic M., Snow N.J, et al. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a doubleblinded, prospective, randomised study of 210 patients. Ann Thorac Surg 1996; 61:1131–1135.
17. Motashaw N., Dave S. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding //J.Reprod.Ved. – 1999. – Vol. 35, № 6. – P. 616–620.
18. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Br J Obst Gyn 1995: 103:401–6.
19. Wathen P.I., Henderson M.C. Abnormal uterine bleeding // Med.Clin. North. Am. – 1995. – Vol. 79, № 2. – P. 329–344.

Результати та перспективи впровадження кредитної системи в безперервному професійному розвитку лікарів та провізорів

Ю.П. Вдовиченко, О.М. Вернер, В.В. Краснов
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Проаналізований досвід і результати впровадження кредитної системи, що була ініційована згідно з наказом № 484 МОЗ України. Показані проблеми неоднорідності в безперервному професійному розвитку лікарів та провізорів. Запропоновані підходи до вдосконалення цієї системи.
Ключові слова: *тематичне удосконалення, лікарі, провізори.*

Концепція необхідності забезпечення безперервності освітніх процесів набула найбільшої актуальності в останнє десятиліття не лише в нашій країні, а й в усьому світі. У період інформаційного вибуху, коли блискавичними темпами відбувається щорічний приріст інформації, застарілий принцип «освіта на все життя» змінився новою ідеологією – «освіта крізь усе життя».

У медицині необхідність створення системи безперервного професійного розвитку (БПР) лікарів виходить із суті самої професії. Нові фундаментальні знання в медицині змінюють нові концепції і методи, нові етичні вимоги, які покладають на кожного лікаря і нові обов'язки. Якщо лікар не здатний систематично навчатися протягом професійної діяльності, він швидко втратить необхідний рівень компетентності і не зможе задовольнити потреби хворих та конкурувати на ринку медичних послуг.

Всесвітня Федерація медичної освіти розглядає БПР як обов'язок кожного лікаря та визнає необхідною умовою підвищення якості медичної допомоги [1].

Світовий досвід з метою оцінювання якості БПР пропонує технологію кредитів. У 1998 році Американська Медична Асоціація підписала разом з Європейською спілкою Медичних Фахівців зобов'язання щодо розвитку взаємовизнаної системи міжнародних дій і кредитів. Ця система в Європі використовується для оцінювання обсягу і якості професійної компетентності. У різних країнах лікар повинен набрати від 20 до 100 кредитів за рік (або від 100 до 500 кредитів за 5 років). За відсутності необхідного числа кредитів протягом 5 років можливе позбавлення сертифіката (ліцензії) на право лікувальної роботи.

З метою гармонізації числа кредитів, що накопичуються в результаті діяльності, в Європейських Кредитах БПР (European Continuous Medical Education Credit – ECMEC's) використовують принцип – «1 година відповідає 1 кредиту». Ця система організована таким чином, що ECMEC's можуть бути переведені Національними Акредитаційними Адміністраціями в Європі у Національні Кредити [2]. Тобто для поліпшення якості БПР в Європі здійснюється трансфер кредитів ECMEC, одержаних лікарями в результаті індивідуальної діяльності, що відповідатиме загальним вимогам якості.

Основна частина. У липні 2009 року МОЗ України видало наказ № 484, який офіційно ввів в дію Положення з проведення іспитів на передатестаційних циклах [3].

Дане Положення було розроблено з урахуванням моделей організації безперервного професійного розвитку, які діють в європейських країнах і США і засновані на кредитному обліку навчальної діяльності лікарів. Положення описувало поступовий перехід на кредитні бали, починаючи з 2010 року і повним завершенням до кінця 2013 року.

Концептуальні компоненти Положення із запровадження кредитів в післядипломній медичній освіті будувалися з метою вирішення двох найважливіших завдань:

1) урахувати діяльність лікарів у період між атестаціями (п'ятирічний період);

2) стимулювати лікарів до безперервного професійного розвитку за конкретними критеріями протягом тих років, коли вони безпосередньо не взаємодіють з системою післядипломної освіти.

У середині 2012 року керівництвом НМАПО імені П.Л. Шупика було поставлено завдання провести моніторинг діяльності лікарів з успішності виконання критеріїв, які були введені Положенням. Основна мета моніторингу полягала в тому, щоб оцінити рівномірність виконання лікарями регламентованих видів діяльності.

У результаті аналізу даних 671 слухача, які прибули на передатестаційні цикли в НМАПО імені П.Л. Шупика, було отримано розподіл виконаних видів діяльності (таблиця).

За результатами аналізу отриманих даних можна зробити такі висновки:

1. Основна діяльність лікарів з безперервного професійного розвитку здійснюється на циклах тематичного удосконалення (ТУ).

2. У свою чергу, цикли інформації і стажування користуються меншою популярністю (практично в дев'ять разів менше лікарі вибирали даний вид діяльності).

3. Добре показали себе лікарі з точки зору просвітницької роботи при виступах в різних організаціях і засобах масової інформації (майже кожен другий лікар виступав чи проводив лекції).

4. На жаль, участь на конференціях, різні види публікацій, тощо здійснювались фахівцями досить рідко (практично, тільки кожен десятий лікар вибрав цей напрямок).

Якщо розглядати систему БПР у комплексі, з урахуванням зарубіжних моделей, то необхідно підкреслити той факт, що такий важливий вид діяльності, як самостійна робота лікаря з науковими літературними джерелами, на жаль, не потрапила в систему кредитного обліку. Ми хотіли б підкреслити, що без цього компонента картина індивідуального вдосконалення лікаря не може вважатися повною.

Важливо відзначити ще одну виявлену проблему, пов'язану з необхідністю забезпечення безперервності професійної фази вдосконалення лікаря. Як показав аналіз здійснюваної діяльності, практично 50% кредитних балів фахівці набирали в останній рік перед атестацією. Звідси випливає актуальність введення додаткових вимог до організації роботи лікаря і в першу чергу до тих позицій, які відносяться до отримання знань та формування компетенцій. Наприклад, деякі експерти пропонують ввести мінімальні вимоги до щорічної освітньої активності фахівців. Так, практично у всіх зарубіжних системах умовою отримання і продовження сертифіката фахівця є щорічний контрольований набір встановленого числа кредитів [4].

Ще один з підходів щодо забезпечення безперервності професійного розвитку може полягати в тому, щоб ввести обов'язковість виконання для певних видів діяльності. Сюди можна було б віднести участь в освітніх процесах, конференціях тощо.

При аналізі видів діяльності також привернув увагу той факт, що жоден зі слухачів не підвищував кваліфікацію за дистанційною формою навчання у закладах (на факультетах) післядипломної освіти.

Частота виконання лікарями тих видів діяльності, які регламентовані наказом № 484 МОЗ України

№ з Положення	Вид діяльності	Кількість видів діяльності, що припадає на 1 лікаря
2	Підвищення кваліфікації на циклах тематичного вдосконалення в закладах (на факультетах) післядипломної освіти	1,47
4	Проведення лекції (крім викладачів)	0,83
16	Виступ у середніх та загальноосвітніх закладах та на підприємствах. Виступи та публікації в засобах масової інформації	0,30
6	Підготовка на короткотривалих курсах інформації та стажування, переривчастих курсах, семінарах на місцевих базах, в регіональних центрах (що підтверджено обласним відділом охорони здоров'я)	0,16
5	Навчання на курсах інформації та стажування в закладах (на факультетах) післядипломної освіти, охорони здоров'я, науково-дослідних інститутах, у тому числі за кордоном	0,16
18	Нагородження грамотою	0,11
9	Участь у науково-практичній конференції, симпозіумі, з'їзді, конгресі, засіданні професійної асоціації за спеціальністю	0,11
11	Публікація статті у фахових виданнях	0,11
22	Робота в закладах охорони здоров'я, розташованих у сільській місцевості, не менше 3 років	0,08
20	Захист дисертації на здобуття ученого ступеня	0,05
7	Науково-педагогічна (педагогічна) робота у вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладах і закладах (на факультетах) післядипломної освіти	0,05
14	Упровадження у практичну діяльність інноваційних розроблень та технологій, нових методів діагностики, лікування, фарманалізу	0,05
15	Публікації в тезах науково-практичної конференції, симпозіуму, з'їзду, конгресу	0,04
19	Обіймання посади головного позаштатного спеціаліста	0,04
8	Керівництво групою інтернів на базі стажування	0,02
12	Отримання патенту на фаховий винахід	0,02
10	Видання фахових друкованих матеріалів	0,02
17	Присвоєння звань	0,01
21	Закінчення клінічної ординатури, аспірантури, магістратури, докторантури	0,01
13	Участь у розробленні нормативних документів	0,01
3	Підвищення кваліфікації за дистанційною формою навчання у закладах (на факультетах) післядипломної освіти	0

З одного боку це можна пояснити тим, що в Україні до останнього часу не створена повноцінна нормативно-правова база, на підставі якої дистанційні технології могли б упевнено увійти в системи навчання лікарів. З іншого боку, є проблемною низька активність тих викладачів в системі післядипломної освіти, від яких залежить якість контенту і організація самого освітнього процесу.

У даний час результативність дистанційних технологій при підвищенні кваліфікації лікаря не викликає сумнівів у світових професійних спільнотах. Десятки віртуальних медичних університетів вже не є чимось дивним для Європи [5]. Але, щоб вирішити це завдання в Україні, необхідно для початку створити умови для лікарів, які працюють в медичних закладах, щодо вільного доступу до комунікаційних технологій. Не менш важливим є і використання медичних симуляторів і тренажерів.

ВИСНОВКИ

Система регулювання БПР лікарів на основі кредитів показала свою спроможність і стала звичним елементом охорони здоров'я. Але проведений аналіз свідчить про недостатнє виконання лікарями умов безперервності своєї професійної підготовки, а також дуже низьку активність у використанні інформаційних технологій для передачі/отримання знань. Ми вважаємо, що введення додаткових організаційних удосконалень може не тільки усунути ці недоліки, але й розвинути у самих лікарів усвідомлену відповідальність за процес і результати свого професійного розвитку.

Results and prospects of credit system introduction in continuing professional development of physicians and pharmacists

Yu.P. Vdovychenko, O.M. Verner, V.V. Krasnov

The experience and results of the implementation of the credit system, which was initiated by the Ministry of Health of Ukraine Order № 484 are analyzed. The problem of heterogeneity in the continuous professional development of doctors and pharmacists are shown. The approaches to improve the credit system are proposed.

Key words: *thematic development, doctors, pharmacists.*

ЛІТЕРАТУРА

1. World Federation for Medical Education. Global standards for quality improvement. Postgraduate Medical Education. WFME 2003. – Disponible en: http://www.wfme.org [acceso el 2 de diciembre del 2009].

2. European Union Of Medical Specialists Budapest Declaration. "Guide and Glossary for European Accreditation». Болонський процес у фактах і документах (Сорбонна – Болонья – Саламанка – Прага – Берлін) / МО і НУ; Упор.: М.Ф. Степко, Я.Я. Болюбаш, В.Д. Шинкарук та ін. – Тернопіль, 2003. – 60 с.

3. Про атестацію наукових працівників: Наказ МОЗ України № 484 від 07.07.2009.

4. The Physician's Recognition Award and credit system Information for accredited providers and physicians. – American Medical Association, 2006. – 31 p.

5. Новиков А.И., Водолазский Н.Б., Творогова Н.Д. Современные подходы к обучению в течение жизни в профессии преподавателей медицинских вузов /Аналитический обзор. – Омск: Отдел международного сотрудничества ОмГМА, Выпуск 1. – 2012. – 96 с.

Осложнения беременности у женщин, рожденных преждевременно

Ariane Boivin PhD, Zhong-Cheng Luo MD PhD, Francois Audibert MD, Benoit Mвsse PhD, Francine Lefebvre MD, Rejean Tessier PhD, Anne Monique Nuyt MD

Пациенты, которые были рождены с малой массой тела, имеют повышенный риск развития кардиоваскулярных и метаболических нарушений, включая также осложнения беременности. Рождение с малой массой тела может реализоваться в будущем внутриутробной задержкой роста плода, преждевременными родами или обоими состояниями. В ходе исследования была проанализирована связь между преждевременным рождением и осложнениями при беременности в последующей жизни.

Методы. Было проведено популяционное когортное исследование в провинции Квебек, в котором принимали участие 7405 женщин, рожденных преждевременно (554<32 нед, 6851 в 32–36 нед) и группа сравнения – 16 714 рожденных в срок в период с 1976 по 1995 г. и родивших в период з 1987 по 2008 г. Первичными исходами считались осложнения беременности (гестационный диабет, гестационная гипертензия, преэклампсия и эклампсия).

Результаты. В общем 19,9% женщин, которые были рождены до 32 нед, 13,2% рожденных в 32–36 нед и 11,7% рожденных в срок, имели по крайней мере одно осложнение беременности за исследуемый период (p<0,001). Женщины, рожденные с малой массой тела для гестационного возраста (как рожденные в срок, так и преждевременно), имеют более высокие шансы на развитие по крайней мере одного осложнения при беременности, в сравнении с пациентами, которые были рождены в срок с соответствующей гестационному возрасту массой тела. После проведения корректировки относительно различных факторов шансы развития осложнений беременности, которые ассоциированы с преждевременным рождением, были увеличены в 1,95 раза (95% доверительный интервал [ДИ] 1,54–2,47) среди женщин, рожденных до 32-й недели и в 1,14 раза (95% ДИ 1,03–1,25) среди рожденных в 32–36 нед относительно рожденных в срок.

Заключение. Преждевременное рождение в сочетании, а также независимо от маленькой для гестационного возраста массой тела при рождении, были связаны со значительным повышением риска развития осложнений при беременности.

Несколько когортных исследований, которые были проведены в основном в первой половине XX столетия, установили обратную связь между рождением с малой массой тела для гестационного возраста и увеличением частоты случаев кардиоваскулярных, метаболических нарушений и сахарного диабета II типа [1]. В данных исследованиях отдельно изучали роль преждевременного рождения и задержки внутриутробного развития плода, а также их взаимосвязь с малой массой тела при рождении. Было высказано предположение, что подростки и молодые люди, которые были рождены преждевременно, имеют большее количество факторов риска для метаболических (инсулин-резистентность) и кардиоваскулярных (повышение давления) дисфункций [2–4]. С увеличением выживаемости недоношенных новорожденных за последние 30 лет существенно увеличилось количество молодых людей, которые были рождены до 37 и даже до 32 нед гестации, что в свою очередь может свидетельствовать о возрастающем популяционном риске, связанном с дисметаболическими нарушениями и метаболическим синдромом в будущем.

Если рассматривать беременность как стрессовый тест для прогнозирования будущих кардиоваскулярных и метаболических расстройств, то женщины с гестационным диабетом, гестационной гипертензией или преэклампсией в анамнезе находятся в группе повышенного риска по развитию метаболического синдрома в последующей жизни [5–7]. В дальнейшем еще больше исследований показали, что женщины, рожденные с малой массой тела, имеют повышенный риск развития гестационного диабета, гестационной гипертензии или преэклампсии [8–10]. Однако многие из этих исследований не принимали в расчет гестационный возраст или имели небольшие выборки молодых пациентов (в основном тинэйджеров), либо в них не определяли срок преждевременных родов, а в некоторых принимали участие пациенты только с поздними преждевременными родами [6, 11, 12].

В провинции Квебек регистрация массы тела и гестационного возраста для всех рожденных была введена с 1976 г., а общая межгоспитальная база данных создана с 1987 г.

Целью исследования было изучение связи между преждевременным рождением и последующими осложнениями при беременности независимо от задержки внутриутробного роста плода, среди женщин которые были рождены преждевременно в Квебеке с 1976 по 1995 г. и имели хотя бы одни роды в период с 1987 по 2008 г. Также исследовали корреляционную связь между степенью недоношенности и увеличением риска развития гестационного диабета, гестационной гипертензии, преэклампсии или эклампсии.

Методы

Участники и дизайн исследования.

Исследование было основано на административных записях о рождении. В Квебеке как часть универсальной системы здравоохранения все резиденты зарегистрированы и имеют уникальный номер медицинского страхования (Health Insured Individuals database). Данные номера дают возможность проследить истории болезни пациентов в различных базах данных медицинского страхования. После сбора данные направляли в статистический институт Квебека (Quebec Institute of Statistics) согласно протоколу (Environment for the Promotion of Health and Welfare; www.epsebe.ca/diff/epsebe/web/faces/pages/promotion_sante_bien_etre.jspx).

В исследовании были использованы 3 базы данных: Demographic Events Registry, Health Insured Individuals database, Maintenance and Data Processing for the Study of the Hospital Clientele («Med-Echo»).

Demographic Events Registry содержит информацию про все роды, включая мертворождение, свадьбы и смерти в провинции. Maintenance and Data Processing for the Study of the Hospital Clientele содержит информацию о всех диагнозах и манипуляциях, проводимых в больницах. Поскольку в Квебеке почти все роды происходят в стационарах (99,8% в 2005 г.) это позволяет охватить почти 100% популяции [13]. При исследовании данных была использована методика вероятностной связи и специальные компьютерные программы (Generalized Record Linkage System, версия 4.4.0215), разработанные Statistics Canada.

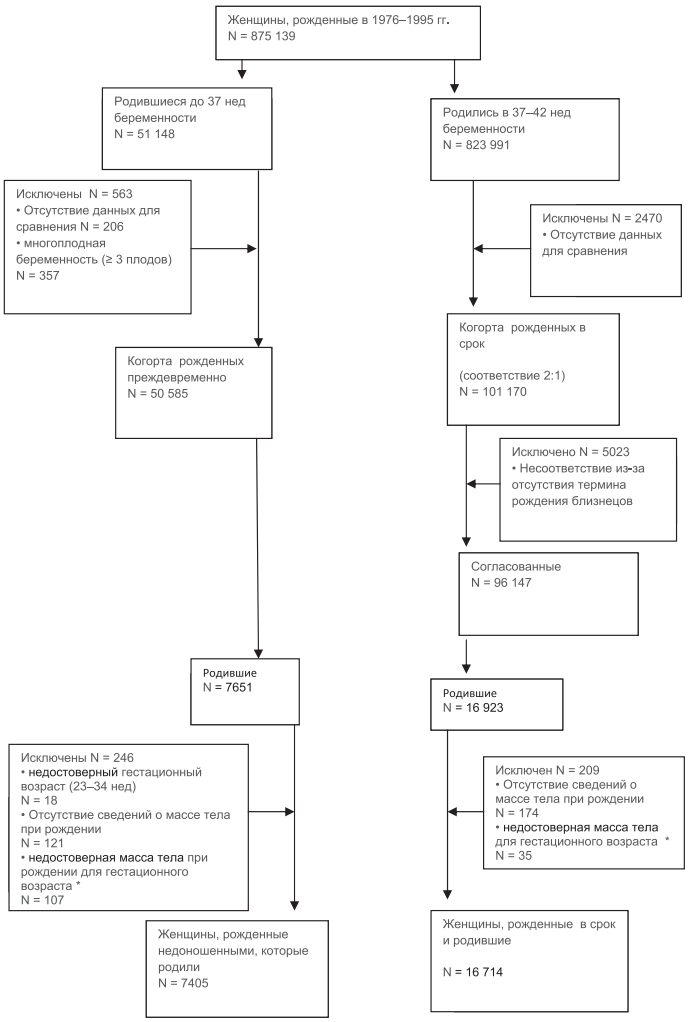


Рис. 1. Создание и последующие наблюдение за когортами.
* На основе критериев Александра и коллег.

Были использованы экспонированные (рожденные преждевременно) и неэкспонированные (рожденные в срок) когорты. Экспонированную когорту составили женщины, рожденные преждевременно между 1976 и 1995 гг. в Квебеке. Поскольку достоверные данные относительно гестационного возраста плода доступны с 1976 г., а база данных Maintenance and Data Processing for the Study of the Hospital Clientele, которая была использована для определения осложнений беременности, создана в 1987 г. Женщины, рожденные до 23 нед, а также те, кто был рожден от многоплодной (≥ 3 плодов) беременности, были исключены из исследования. В соответствии 1:2 когорта неэкспонированных женщин (то есть, родившихся в срок 37–42 нед, все женщины рожденные после 43 нед были исключены из исследования) была сформирована согласно году рождения и одно- или многоплодной беременности. Женщины, рожденные в срок, были выбраны институтом статистики Квебека методом случайной выборки с использованием специальной компьютерной программы. Социальные демографические данные для исследования были взяты из Demographic Events Registry. Исследование проводили проспективно, путем связывания данных Demographic Events Registry с Health Insured Individuals database для определения всех, кто имел хотя бы 1 роды с 1987 по 2008 г. Успешная связь данных составляла приблизительно 83%. Данное исследование было одобрено Sainte-Justine University Hospital и Research Center Ethics Board, the Quebec Office of the Information и Privacy Commissioner, the Quebec Institute of Statistics and Rйgie de l'assurance maladie du Quйbec (Quebec Health Insurance Program).

Измерения результатов

Основными осложнениями беременности, которые изучали, были гестационный диабет, гестационная гипертензия, преэклампсия и эклампсия. Также были изучены данные относительно хронической гипертензии, заболеваний печени, а также сахарного диабета I и II типа. Данные по гестационному возрасту женщин были взяты из Демографического реестра в таком виде, в котором они были внесены в свидетельство о рождении. Перцентили массы тела для гестационного возраста были рассчитаны с использованием графиков референтных значений для Канады, созданных Arbuckle и коллегами [16, 17] (1972, график для женщин, рожденных между 1976 и 1979 г. и 1986, график для рожденных между 1980 и 1995 г.). Масса тела при рождении меньше 10-го или выше 90-го перцентиля считалась меньшей или большей для гестационного возраста соответственно. Медицинские диагнозы были классифицированы в соответствии с системой кодирования Международной классификации болезней (МКБ) 9-го пересмотра, до 1 апреля 2006 г., и системой кодирования МКБ 10-го пересмотра, с 1 апреля 2006 г. и далее.

Таблица 1

Характеристики 7405 женщин, родившихся недоношенными, и 16 714 родившихся в срок, на момент их рождения и в течение периода исследования, относительно их гестационного возраста

Параметры	Гестационный возраст пациенток N (%) *			
	< 32 нед n = 554	32-36 нед n = 6851	37-42 нед n = 16 714	Значения P
При рождении				
Возраст матери				
< 18	27 (4.9)	196 (2.9)	323 (1.9)	< 0.001
≥ 25	266 (48.0)	3661 (53.4)	9491 (56.8)	< 0.001
значение ± СО	24.8 ± 5.1	25.3 ± 4.8	25.4 ± 4.6	< 0.001
Образование матери	332 (62.9)	4001 (62.0)	9019 (55.7)	< 0.001
Первые роды	251 (45.3)	3090 (45.1)	7101 (42.5)	< 0.001
Роды при многоплодной беременности	57 (10.3)	513 (7.5)	1 245 (7.4)	0.04
Гестационный возраст, недели, медиана (IQR)	30 (29-31)	36 (34-36)	40 (39-40)	< 0.001
Масса тела при рождении	1500 ± 504	2482 ± 543	3199 ± 490	< 0.001
Маленькая масса тела для гестационного возраста	48 (8.7)	1002 (14.6)	2498 (14.9)	< 0.001
Рождены < 1980	265 (47.8)	3519 (51.4)	9012 (53.9)	< 0.001
Во время периода исследования				
Паритет количества родов живым плодом				0.14
1	304 (54.9)	3476 (50.7)	8350 (50.0)	
2	186 (33.6)	2527 (36.9)	6187 (37.0)	
≥3	64 (11.6)	848 (12.4)	2 177 (13.0)	
Мертворожденные	6 (1.1)	36 (0.5)	89 (0.5)	0.22
При первых родах	n = 517	n = 6405	n = 15 978	
Возраст				
< 18	32 (6.2)	417 (6.5)	873 (5.5)	0.009
≥25	203 (39.3)	2456 (38.3)	6490 (40.6)	0.007
значение ± СО	23.1 ± 3.7	23.1 ± 3.8	23.4 ± 3.8	< 0.001
Образование матери	212 (44.6)	2466 (41.7)	5340 (36.0)	< 0.001
Роды при многоплодной беременности	< 5‡	26 (0.4)	86 (0.5)	0.12

IQR = вероятное отклонение, СО = стандартное отклонение. * Если не указано иное. † Данные по уровню образования были доступны для 23 163 (96%) матерей и 21 209 (88%) женщин во время их первых родов.‡ Номера менее чем 5 не сообщают, соблюдая конфиденциальность.

Статистический анализ

Основываясь на первичной оценке 7000 женщин, которые были включены в исследование, все они были рождены раньше 37 нед беременности, а 8% из них (560) до 32 нед. По плану исследования на одну пациентку, рожденную преждевременно, должно было приходиться две женщины, рожденные в срок. Было высказано предположение, что риск одного или более осложнений при беременности составляет 10% среди женщин, родившихся в срок. Запланированный размер выборки должен обеспечивать минимум 90% возможность для обнаружения абсолютной разницы на 1,5% или более (10,0% против 11,5%, ОШ 1,2) между женщинами, родившимися в срок, и теми, кто родился в 32–36 нед. И на 4,5% и более (10,0% против 14,5%, ОШ 1,5) между женщинами, родившимися в срок, и теми, кто родился до 32 нед с использованием двустороннего теста с уровнем α 5%.

Все анализы были сделаны с помощью программ SPSS версии 19.0. Все значения p были двусторонними. Гестационный возраст был разделен на 3 категории: меньше 32 нед, 32–36 нед и рожденные в срок (37–42 нед). Преэклампсия и эклампсия были сгруппированы при анализе.

Сравнение групп было выполнено на дискретных переменных с помощью коэффициента χ^2 и на непрерывных переменных с помощью дисперсионного анализа. Для установления существующих корреляций между гестационным возрастом при рождении и осложнениями беременности были проведены нормальные логистические регрессии с использованием гестационного возраста в качестве непрерывной переменной и года рождения участников, а также контроль одноплодной против многоплодной беременности.

Для получения скорректированных ОШ и 95% ДИ были разработаны нормальные логистические регрессии с использованием 3 групп относительно гестационного возраста. Окончательный анализ был проведен с целью отделить роль преждевременных родов от воздействия переменных, ассоциированных с повышенным риском развития осложнений беременности (маленькая или большая масса тела для гестационного возраста [8,10], многоплодная беременность, материнский возраст 25 лет и старше [18], хроническая гипертензия, I или II тип сахарного диабета и заболевания почек [19]).

Анализ проводили при (А) наличии риска осложнений беременности хотя бы раз за изучаемый период (в качестве единицы измерения – число женщин, а не количество эпизодов; например, женщина с 3 беременностями, осложненными гестозом, включалась в качестве 1 участника) и (Б) при наличии риска осложнений при первой беременности.

Предшествующий анализ позволил изучить все беременности участников за весь исследуемый период, в то время, как окончательный анализ позволил контролировать переменные, поскольку базы данных не включали в себя диагнозы, не связанные с беременностью (например, уже существующая хроническая гипертензия).

Результаты

Когортное исследование

Первоначально в исследование включили всех женщин, родившихся в период с 1976 по 1995 г. в провинции Квебек (фигура 1). После исключения записей с неполными данными для сопоставления и тех, кто был рожден до 23 нед или от многоплодной беременности (тройня), 50 585 женщин, родившихся недоношенными, составили экспонированную когорту, а 101 170 женщин, родившихся в срок, вошли в неэкспонированную когорту.

Учитывая, что критериями соответствия был год рождения и одноплодная беременность (против многоплодной), 5023 женщин, родившихся в срок, были исключены.

Ми идентифицировали женщин, у которых роды между 1987 и 2008 гг., а также имелись достоверные данные относительно их массы тела при рождении и гестационного возраста.

Окончательная выборка включала 7405 женщин рожденных преждевременно (554 рождены < 32 нед и 6851 рождены в 32–36 нед) были и 16 714 женщин, рожденных в срок.

Данные о рождении и демографические характеристики женщин представлены в табл. 1.

Результаты

При проведении анализа диагнозы эклампсии и преэклампсии были сгруппированы по причине малого количества случаев эклампсии (0,2% женщин, рожденных преждевременно [*n*=14], и 0,1% рожденных в срок [*n*=22]; *p*=0,28). Процент женщин, имевших по крайней мере 1 осложнение при беременности хотя бы раз в течение периода исследования значительно увеличивался с уменьшением гестационного возраста при их рождении (p<0,001; рис. 2). Аналогичные корреляции наблюдали при анализе данных относительно первых родов (p<0,001): доля женщин, по крайней мере с 1 осложнением беременности, составила 17,0% (n=88) среди тех, кто родился преждевременно – раньше 32 нед; 10,8% (n=694) среди тех, кто родился в 32–36 нед гестации; 9,6% (n = 1535) среди тех, кто родился в срок. Риск развития осложнений беременности при первых родах увеличивался с уменьшением гестационного возраста при рождении (после проведения корректировки на маленькую или большую для гестационного возраста массу тела, год рождения участника, хроническую гипертонию, болезни почек, сахарный диабет I или II типа, возраст 25 лет или старше, многоплодную беременность) (табл. 2).

Таблица 2

Скорректированная вероятность осложнений беременности при первых родах, связанная с гестационным возрастом женщин

Осложнение; гестационный возраст женщин	Скорректированное ОШ* (95% ДИ)
Гестационный дибет	
< 32 нед	2.34 (1.65-3.33)
32-36 нед	1.20 (1.03-1.40)
37-42 нед	1.00
Гестационная гипертензия	
< 32 нед	1.56 (1.09-2.25)
32-36 нед	1.06 (0.92-1.22)
37-42 нед	1.00
Преэклампсия и эклампсия	
< 32 нед	1.79 (1.19-2.69)
32-36 нед	1.23 (1.04-1.44)
37-42 нед	1.00
≥ 1 осложнения	
< 32 нед	1.95 (1.54-2.47)
32-36 нед	1.14 (1.03-1.25)
37-42 нед	1.00

Примечание: ДИ = доверительный интервал, ОШ = отношение шансов,
* С поправкой на характеристики женщин на момент их рождения (маленькая масса тела для гестационного возраста, большая масса тела для гестационного возраста, многоплодная беременность, год рождения), хроническая гипертензия, I и II типы сахарного диабета (за исключением гестационного диабета), болезни почек, возраст ≥ 25 лет.

В целом, шансы на возникновение по крайней мере 1 осложнения беременности хотя бы один раз в течение периода исследования были увеличены среди женщин, рожденных с малой массой тела для гестационного возраста (независимо от преждевременных или срочных родов)? и для всех преждевременно рожденных женщин после проведения корректировки (по поводу многоплодной беременности, большой массы тела для гестационного возраста при рождении, а также возрасту роженицы) (табл. 3).

Таблица 3

Скорректированные шансы ≥ 1 осложнения беременности, связанные с гестационным возрастом женщины при рождении и рождением с малой массой тела для гестационного возраста

Гестационный возраст женщин; массой тела при рождении	n (%) женщин с ≥ 1 осложнением	Скорректированное ОШ * (95% ДИ)
< 32 нед		
SGA, n = 48	11 (22.9)	2.42 (1.23-4.76)
Не SGA, n = 506	99 (19.6)	1.94 (1.54-2.43)
32-36 нед		
SGA, n = 1002	158 (15.8)	1.48 (1.23-1.77)
Не SGA, n = 5849	746 (12.8)	1.16 (1.05-1.27)
37-42 нед		
SGA, n = 2498	346 (13.9)	1.28 (1.13-1.46)
Не SGA, n = 14 216	1612 (11.3)	1.00

Примечание: ДИ = доверительный интервал, ОШ = отношение шансов, , SGA = малая масса тела для гестационного возраста.
* С поправкой для характеристик женщин на момент их рождения: большая масса тела для гестационного возраста, многоплодная беременность, год рождения.

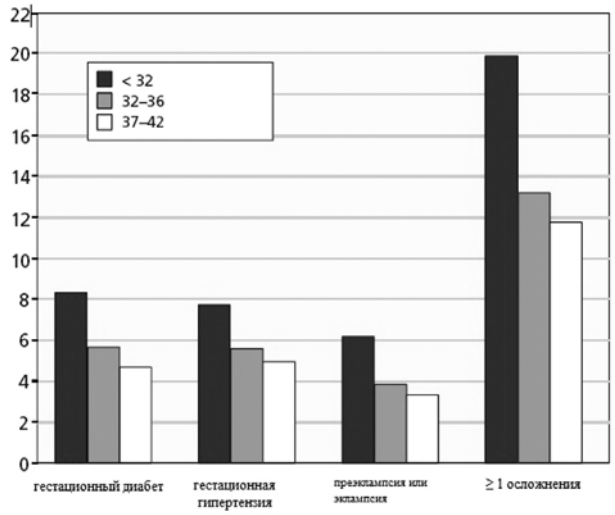


Рис. 2. Доля женщин, родившихся недоношенными (<32 нед и 32–36 нед) и в срок (37–42 нед), которые имели гестационный диабет, гестационную гипертензию, преэклампсию или эклампсию, и процент тех, кто имел по крайней мере 1 из осложнений беременности по крайней мере, один раз. * p<0,001

Точный социально-экономический статус участников не включался в административные базы данных, за исключением уровня образования, который был известен у 88% женщин и 96% их матерей во время первых родов. При изучении уровня образования (подгруппы, для которых данные были доступны), в целом результаты были неизменными: преждевременные роды связаны с повышенным риском развития осложнений при беременности и родах, риск возрастает с уменьшением гестационного возраста при рождении.

В когорте женщин, рожденных преждевременно, доля женщин с диагнозом хронической гипертензии или сахарного диабета II типа была значительно увеличена в течение изучаемого периода. Для хронической гипертензии доля составила 1,4% (n=104) у недоношенных женщин по сравнению с 0,8% (n=140) среди женщин, рожденных в срок (или [с поправкой на одноплодную беременность против двойни, маленькая масса тела для гестационного возраста при рождении, большая масса тела для гестационного возраста при рождении, а также возраст роженицы] ОШ 1,70, 95% ДИ 1,32–2,20). Для сахарного диабета II типа, доля составила 0,5% (n=34) у недоношенных женщин, по сравнению с 0,3% (n = 45) среди женщин, рожденных в срок (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,12–2,73). Доля женщин с диагнозом хронического заболевания почек не отличается у женщины, родившихся недоношенными (0,9%, n=66) и тех, кто родился в срок (0,8%, n=138) (ОШ 1,06, 95% ДИ 0,79–1,42). Хроническая гипертензия, I или II типы сахарного диабета и маленькая масса тела при рождении были связаны со значительными увеличением риска осложнений беременности.

Интерпретация

Было обнаружено, что риск осложнений беременности был значительно выше среди женщин, родившихся недоношенными. Кроме того, повышенный риск осложнений во время беременности, связанный с преждевременными родами, представляет собой соотношение «доза–эффекта»: чем меньше гестационный возраст при рождении, тем выше риск осложнений.

Когда участники были разделены на группы относительно гестационного возраста, риск развития хотя бы одного осложнения во время беременности был в два раза выше у пациенток, которые были рождены до 32 нед.

Данное исследование подтверждает предыдущие выводы о повышении риска осложнений беременности у пациенток, родившихся с низкой массой тела [6, 8–12].

Обратная зависимость между массой тела при рождении и риском преэклампсии и гестационного диабета была показана в исследованиях случай–контроль и популяционных когортных исследованиях [8, 21, 22]. В большом популяционном когортном исследовании Zetterstrom и соавторами [10] доказано что женщины рожденные с малой массой тела для гестационного возраста имеют повышенный риск развития преэклампсии. Тем не менее, в большинстве исследований гестационный возраст сам по себе не рассматривается как независимая переменная или не упоминается вовсе.

Некоторые роботы, которые использовали концепцию сравнения срочных и преждевременных родов, предположили повышение риска гестационной гипертензии, преэклампсии или гестационного диабета среди женщин, рожденных преждевременно [6, 11, 12]. Однако эти исследования имели ряд недостатков, например, в исследованиях Klebanoff и соавторов [12] и Pouta и соавторов [6] участники были рождены в период между 1959 и 1966 гг., и их гестационный возраст не уточнялся. Однако можно предположить, что степень недоношенности был относительно небольшой, потому что эти женщины выжили в то время, когда неонатологии в ее нынешнем виде не существовало. А в исследовании Innes и коллег [11], участники (рожденные в 1975–1983 гг.) были в основной массе подростками (12–20 лет). Кроме того, изучение воздействия преждевременных родов не было основной целью и эти наблюдения были вторичны.

Наши исследования свидетельствуют, что преждевременное рождение является существенным фактором риска для осложнений беременности, особенно среди женщин, которые родились до 32 нед. Кроме того, вне беременности женщины, родившиеся недоношенными, могут иметь недиагностированные факторы риска осложнений беременности, связанных с их преждевременным рождением. Дети и молодые люди, родившиеся недоношенными, имеют более высокие показатели инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе, а также более высокие значения артериального давления [2–4, 23], что является существенными факторами риска для кардиометаболических заболеваний.

Среди недоношенных женщин было обнаружено значительное повышение частоты хронической гипертонии и сахарного диабета II типа, а последствия преждевременных родов оставались значительными даже после проведения коррекции этих состояний.

В совокупности эти данные не оспаривают связь между малой массой тела при рождении и увеличением заболеваемости гипертензией среди взрослых, но они поддерживают постулат, что преждевременные роды сами по себе сопутствуют развитию метаболических синдромов у взрослых.

Потенциальный наследственный компонент осложнений беременности не может быть выявлен в нашем исследовании, поскольку большинство участников родились до 1987 г. и диагнозы их матерей были недоступны. Таким образом, существует возможность, что связь между массой тела при рождении, недоношенностью и риском осложнений во время беременности, может быть связан с генетическими факторами, которые приводят к преждевременным родам и будущим осложнениям беременности.

Большинство исследований, касающихся развития генетически запрограммированных осложнений беременности не принимают во внимание осложнения беременности в предыдущем поколении, а те, которые учитывали эти осложнения, показали, что связь между массой тела при рождении,

преэклампсией и гестационным диабетом не изменилась после корректировки по поводу преэклампсии и гестационного сахарного диабета в предыдущем поколении [10, 21].

Коэффициент фертильности женщин, родившихся недоношенными, также ниже, чем у женщин, родившихся в срок [24]. В нашем исследовании матери женщин, родившихся недоношенными, были менее образованы и чаще были беременными впервые, чем женщины, родившиеся в срок. Значительно меньшая доля женщин, родившихся до 32 нед беременности (против 32–36 и 37–42), имели низкую для гестационного возраста массу тела при рождении. Мы не можем объяснить это наблюдение, но можно предположить, что причиной разницы могла быть низкая выживаемость глубоко недоношенных детей с малой массой тела, особенно в конце 1970-х и 1980-х годов. В группе преждевременно рожденных женщин с первыми родами наблюдалась более высокая доля подростков 18 лет и меньше, не закончивших 13-летнего образования, против женщин, рожденных в срок [25]. В целом, количество случаев гестационного диабета, гестационной гипертензии, преэклампсии и эклампсии среди женщин, родившихся в срок, были сопоставимы с данными относительно популяции [19, 26].

Механизмы, по которым перинатальная окружающая среда может навсегда изменять развитие и функционирование сердечно-сосудистой и метаболической систем, и в конечном счете приводить к хроническим болезням, не полностью понятны. Неблагоприятные перинатальные состояния (например, низкая масса тела при рождении и преждевременные роды) связаны с сосудистой дисфункцией и микрососудистыми изменениями, что может приводить к повышению артериального давления [27–29], развитию преэклампсии и дезадаптации к физиологическим изменениям во время беременности [30]. Нарушение развития β-клеток поджелудочной железы при негативных перинатальных состояниях реализуется сахарным диабетом II типа у взрослых, а также может помешать нормальной адаптации к беременности, во время которой чувствительность к инсулину снижается [31].

Заключение

Наши популяционные исследования показали повышенный риск гипертонических и диабетических осложнений беременности, связанных с недоношенностью при рождении, особенно среди женщин, родившихся до 32 нед гестации. Эти выводы были независимы от малой массы тела для гестационного возраста. При наблюдении за беременными пациентками, а также при распределении ресурсов в системе здравоохранения должно быть принято во внимание влияние преждевременного рождения пациентов на объем необходимой акушерской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. Environ Health Perspect 2000; 108 (Suppl 3):545–53.
2. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. N Engl J Med 2004;351:2179–86.
3. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. N Engl J Med 2007; 356: 2053–63.
4. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, et al. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. Lancet 2000;355:2135–6.
5. Aberg AE, Jonsson EK, Eskilsson I, et al. Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81.
6. Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. Hypertension 2004; 43:825–31.
7. Forest JC, Girouard J, Masse J, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 105:1373–80.
8. Claesson R, Aberg A, Marsal K. Abnormal fetal growth is associated with gestational diabetes mellitus later in life: populationbased register study. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86: 652–6.
9. Dempsey JC, Williams MA, Luthy DA, et al. Weight at birth and subsequent risk of preeclampsia as an adult. Am J Obstet Gynecol 2003;189:494–500.
10. Zetterstrцm K, Lindeberg S, Haglund B, et al. Being born small for gestational age increases the risk of severe pre-eclampsia. BJOG 2007;114:319–24.
11. Innes KE, Marshall JA, Byers TE, et al. A woman's own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease. Epidemiology 1999; 10:153–60.
12. Klebanoff MA, Secher NJ, Mednick BR, et al. Maternal size at birth and the development of hypertension during pregnancy: a test of the Barker hypothesis. Arch Intern Med 1999;159: 1607–12.
13. Births 2005 report. Ottawa (ON): Statistics Canada, Health Statistics Division; 2007. cat. no. 84F0210XIE.
14. Fellegi IP, Sunter A.B. A theory for record linkage. J Am Stat Assoc 1969;64:1183–210.
15. Fair M, Cyr M, Allen AC, et al. An assessment of the validity of a computer system for probabilistic record linkage of birth and infant death records in Canada. The Fetal and Infant Health Study Group. Chronic Dis Can 2000;21:8–13.
16. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. Obstet Gynecol 1993;81:39–48.
17. Arbuckle TE, Sherman GJ. An analysis of birth weight by gestational age in Canada. CMAJ 1989;140:157–60, 165.
18. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. Obstet Gynecol Surv 2007;62:125–36.
19. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008;30(Suppl):S1–48.
20. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996; 87: 163–8.
21. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, et al. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. JAMA 2002;287:2534–41.
22. Wikstrum AK, Svensson T, Kieler H, et al. Recurrence of placental dysfunction disorders across generations. Am J Obstet Gynecol 2011; 205:454–8.
23. Vohr BR, Allan W, Katz KH, et al. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. Acta Paediatr 2010;99: 1812–8.
24. Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long–term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. JAMA 2008;299:1429–36.
25. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. N Engl J Med 2008;359:262–73.
26. Stone CA, McLachlan KA, Halliday JL, et al. Gestational diabetes in Victoria in 1996: incidence, risk factors and outcomes. Med J Aust 2002;177:486–91.
27. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, et al. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. Arch Dis Child 2004; 89: 217–21.
28. Mitchell P, Liew G, Rochtchina E, et al. Evidence of arteriolar narrowing in low-birth-weight children. Circulation 2008;118: 518–24.
29. Martin H, Hu J, Gennser G, et al. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. Circulation 2000;102:2739–44.
30. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science 2005;308:1592–4.
31. Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet 2009;373:1789–97.

Сучасний менеджмент діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія

(Огляд літератури)

Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан
НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Огляд літератури присвячений актуальній проблемі сучасної гінекології – гіперпластичним процесам ендометрія (ГПЕ), зважаючи на їхню поширеність і вплив на розвиток раку ендометрія. У статті наведена сучасна класифікація, етіологія і патогенез цих патологічних процесів. Із сучасних позицій розвитку медичної науки описані клініко-діагностичні критерії ГПЕ. Підкреслена необхідність етапності надання допомоги жінкам з ГПЕ та використання сучасних методів лікування та моніторингу цієї патології.

Ключові слова: *гіперпластичні процеси ендометрія, лікування, діагностика.*

За останні 10 років на фоні відносної стабілізації частоти захворюваності на рак шийки матки і яєчників як в Україні, так і в інших країнах пострадянського простору, спостерігається неухильне і досить інтенсивне зростання захворюваності на рак ендометрія (РЕ). РЕ займає друге місце після раку грудної залози в структурі онкологічних захворювань жіночого населення, складаючи 20% всіх пухлин репродуктивної системи [14, 18, 24].

Одним із факторів успішної профілактики РЕ є лікування хворих з гіперпластичними і, насамперед, передраковими змінами ендометрія, на тлі яких ризик розвитку ракової трансформації досягає 23–57% [9, 18, 22]. Ризик малігнізації різних гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) пов'язаний з їх морфологічними особливостями, схильністю до рецидивів після консервативного (гормонального) та хірургічного лікування, з віком пацієнтки та іншими факторами.

Класифікація. На сьогоднішній день найбільш поширеною класифікацією ГПЕ у патологів і клініцистів усього світу є класифікація, розроблена Міжнародним товариством гінекологів-патологів і затверджена ВООЗ в 1994 р. [32]. Згідно з останньою всі ГПЕ поділяють на:

- просту неатипову гіперплазію ендометрія (ГЕ);
- комплексну неатипову ГЕ;
- просту атипову ГЕ;
- комплексну атипову ГЕ;
- аденокарциному.

Як видно на мал. 1, комплексна ГЕ відповідає поняттю «аденоматозна» і може бути як неатиповою (доброякісною) так і атиповою (передраковою), тому що діагностичним критерієм передракових станів ендометрія визначена не структурна перебудова залоз, а цитологічна атипія. У даній класифікації окремо не виділяється термін «поліп ендометрія», бо цю патологію трактують як результат продуктивного хронічного ендометриту, що вимагає в першу чергу адекватного протизапального і хірургічного лікування, а доцільність призначення гормональної терапії визначається особливостями морфофункціональної структури ендометрія, що відображає ті чи інші зміни ендокринного гомеостазу. Разом із тим, гістологічна класифікація ГПЕ ВООЗ /2003/(35) виділяє 2 групи процесів:

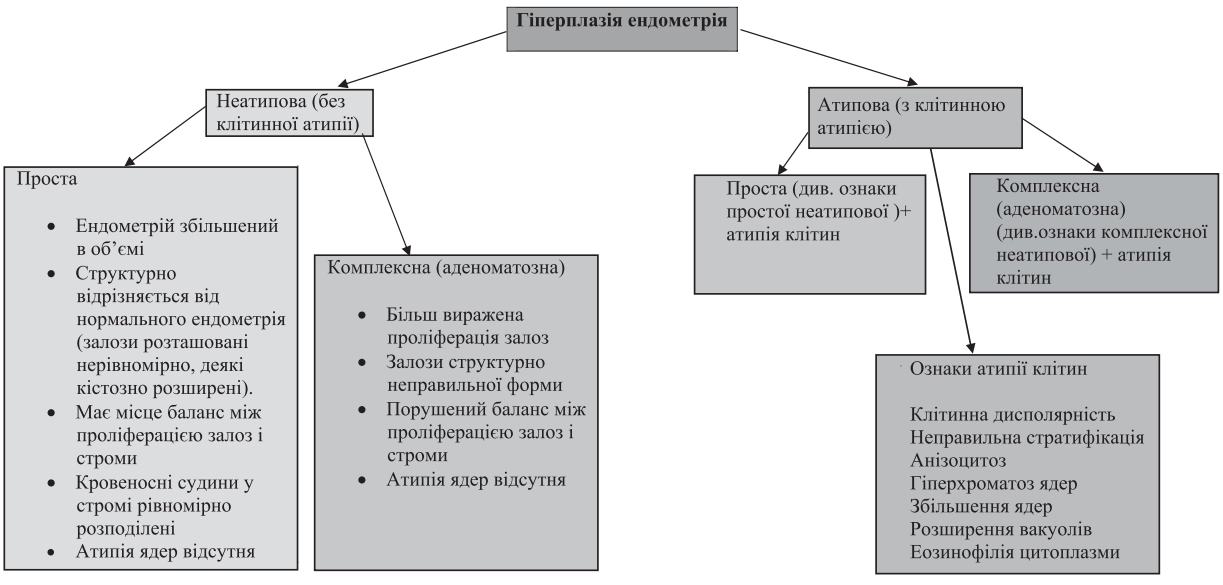
I. Гіперплазія.

1. Типова (проста і складна = аденоматозна).

2. Атипова (проста і складна = аденоматозна).

II. Ендометріальні поліпи (поліпи функціонального шару = поліпоподібна залозиста гіперплазія; поліпи із залоз базального шару = істинні залозисті поліпи (прості і аденоматозні), ятрогенні (наприклад тамоксифен-індуковані та ін.).

У численних дослідженнях останніх десятиліть було доведено, що проста і комплексна неатипова ГЕ є результатом гормонального дисбалансу (гіперестрогенії), а атипова ГЕ є прогресуючим моноклональним мутаційним пошкодженням з незалежним від гормонального впливу локальним ***ростом***, тому був запропонований новий термін для передраку ендо-



Мал. 1. Особливості морфологічної структури ендометрія при гіперпластичних процесах згідно класифікації ВООЗ, 1994 (32)

Таблиця 1

Функціональні категорії різних видів гіперпроліферативних процесів ендометрія

Номенклатура ВООЗ (1994)	Номенклатура EIN (2003)	Функціональна категорія	Лікування
Проста неатипова гіперплазія Складна (комплексна) гіперплазія (аденоматоз без атипії ядер клітин)	Ендометріальна гіперплазія (ЕН)	Ефект відносної або абсолютної гіперестрогенії (доброякісний = фоновий процес)	Гормональна терапія
Проста атипова гіперплазія Складна (комплексна) атипова гіперплазія (аденоматоз з атипією клітин)	Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія (EIN)	Передрак	Гормональне або хірургічне лікування
Аденокарцинома	Аденокарцинома	Рак	Залежить від стадії

метрія під яким об'єднані всі преінвазивні форми ГПЕ з ознаками клітинної атипії – **«ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» (Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN)** [35]. При інтерпретації гістологічних заключень надзвичайно важливим є застосування уніфікованих методів оцінювання ендометрія клініцистами і гістологами з використанням єдиної (об'єднаної) класифікації його патологічних станів та оцінювання їх функціональної категорії (табл. 1).

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ГПЕ

Як відомо, ендометрій найбільш чутлива гормонзалежна структура всієї репродуктивної системи жінки. Серед факторів, що призводять до виникнення ГПЕ, провідна роль належить гіперестрогенії. Ця обставина знайшла відображення у визначенні поняття «гіперплазія ендометрія – ГЕ» в клінічних протоколах, затверджених МОЗ України Наказом № 676 від 31.12.2004 [11], де ГЕ трактують як: ***«доброякісна патологія слизової оболонки матки, яка характеризується прогресуванням клініко-морфологічних проявів від простої та комплексної гіперплазії до атипових передракових станів ендометрія і розвивається на тлі абсолютної чи відносної гіперестрогенії».***

Основні причини гіперестрогенії:

- Персистенція чи атрезія фолікулів, стромальна гіперплазія яєчника; текаматоз, чи пухлини тека-клітин, фолікулярні кісти з гіперплазією тека-, чи гранульозних клітин; пухлина Бренера.
- Порушення гонадотропної функції гіпофіза.
- Гіперплазія кори надниркових залоз в постменопаузі.
- Некоректне застосування гормонів (особливо естрогенів).
- Порушення метаболізму гормонів на фоні: хронічних захворювань печінки, що ведуть до печінкової недостатності; гіпотиреозу; ожиріння, метаболічного синдрому чи іншої тяжкої соматичної патології [20, 22, 24, 26].

Слід зазначити, що гормональний баланс, маючи складну регулювальну систему, є дуже тонким і легко вразливим механізмом: існує велика кількість факторів, які можуть спричиняти достатньо серйозні гормональні порушення в організмі жінки (гормональний дисбаланс), що може призводити до розвитку проліферативних та гіперпластичних процесів в органах репродукції і насамперед в ендометрії як найбільш чутливій до гормональних впливів структурі:

- аборти (гормональний стрес для організму);
- більшість гормональних препаратів (контрацептиви і жіночі статеві гормони, маючи синтетичну природу в організмі трансформуються в сполуки з потенційним канцерогенним впливом);
- куріння (провокує оксидантний стрес з накопиченням агресивного в проліферативному сенсі метаболіту 16а-ОН-естрону;
- гормони в продуктах харчування (їх часто використовують в комерційних цілях для збільшення продукції м'яса);
- гіподинамія (на відміну від фізичних навантажень, що стимулюють утворення антипроліферативного метаболіту естрогену – 2-ОН-естрону);
- ожиріння (накопичені жировою тканиною гормони під впливом ферментів трансформуються в надлишкову кількість естрогену – так званий «естрогенний пул»);
- дефіцит нутрієнтів (вітамінів, мінералів, що є кофакторами ферментів, які беруть участь у метаболізмі жіночих статевих гормонів).

Сучасні аспекти патогенезу ГПЕ на молекулярно-клітинному рівні

Виходячи з цих позицій, вчені Московської Медичної Академії ім. І.М. Сєченова (І.В. Станоєвич, А.І. Іщенко, Е.А. Коган та ін.) дають таке визначення поняття «гіперплазія ендометрія»: ГЕ – захворювання, що виникає внаслідок переважання проліферації над апоптозом на фоні посиленого неоангіогенезу і зміненого рецепторного статусу ендометрія» [23]. Принципово важлива трансформація погляду на гіперпластичні процеси матки взагалі і ГЕ зокрема: стан абсолютної та відносної гіперестрогенії відіграє модулювальну роль у патогенезі міоми матки, аденоміозі, ГЕ і модулює змінену проліферацію, апоптоз і неоангіогенез [23, 25].

Гіпер- і неопластичні процеси в слизовій оболонці матки (у міру підвищення ступеня їх важкості) розвиваються на фоні прогресивного зниження здатності клітин до апоптозу і збільшення інтенсивності неоангіогенезу, що підтверджується зниженням експресії bcl-2-протеїну в цитоплазмі клітин ендометрія, появою з накопиченням мутантного гена р-53 в ядрах гіперплазованого ендометрію (імуногістохімічна ідентифікація маркерів апоптозу), а також зростанням рівня експресії судинного ендотеліального фактора росту – VEGF в епітеліальних і стромальних клітинах ендометрія [7, 20, 23, 25, 28]. Крім того, було встановлено, що зниження активності NO-синтази як універсального маркера дисрегуляції проходить синхронно із зменшенням кількості рецепторів до Е2 і прогестерону аж до їх зникнення при швидкій прогресії захворювання, що може використовуватись як прогностичний критерій переходу гіперпластичного процесу в неопластичний [10, 16].

Точна послідовність змін в клітинній фізіології ендометрія на шляху до малігнізації поки що не встановлена, але виявлені 6 необхідних умов**:**

1. Самодостатність по відношенню до сигналів росту клітин.
2. Нечутливість до ріст-гальмівних сигналів.
3. Ухилення від апоптозу.
4. Необмеженість реплікативного (мітотичного) потенціалу.
5. Неоангіогенез.
6. Тканинна інвазія і метастазування.

Важливо пам'ятати про те, що низку цих властивостей набувають клітини вже на етапі доброякісної патології, коли ще відсутня клітинна атипія [17].

На сьогодні не викликає сумнівів генетична детермінованість і полігенна природа пухлинної патології ендометрія. Проведені молекулярно-генетичні дослідження дозволили виявити зміни в групах онкогенів, генів-супресорів, генів стероїдних рецепторів і стероїдогенезу, генів детоксикації та інших за наявності раку ендометрія.

Обов'язковою умовою малігнізації доброякісної ГЕ є **поява** в результаті серії соматичних мутацій клітини в процесі поділу **пухлинного фенотипу. Одним із проявів останнього вважають мікросателітну нестабільність** як результат порушення метаболізму ДНК, її реплікації та репарації.

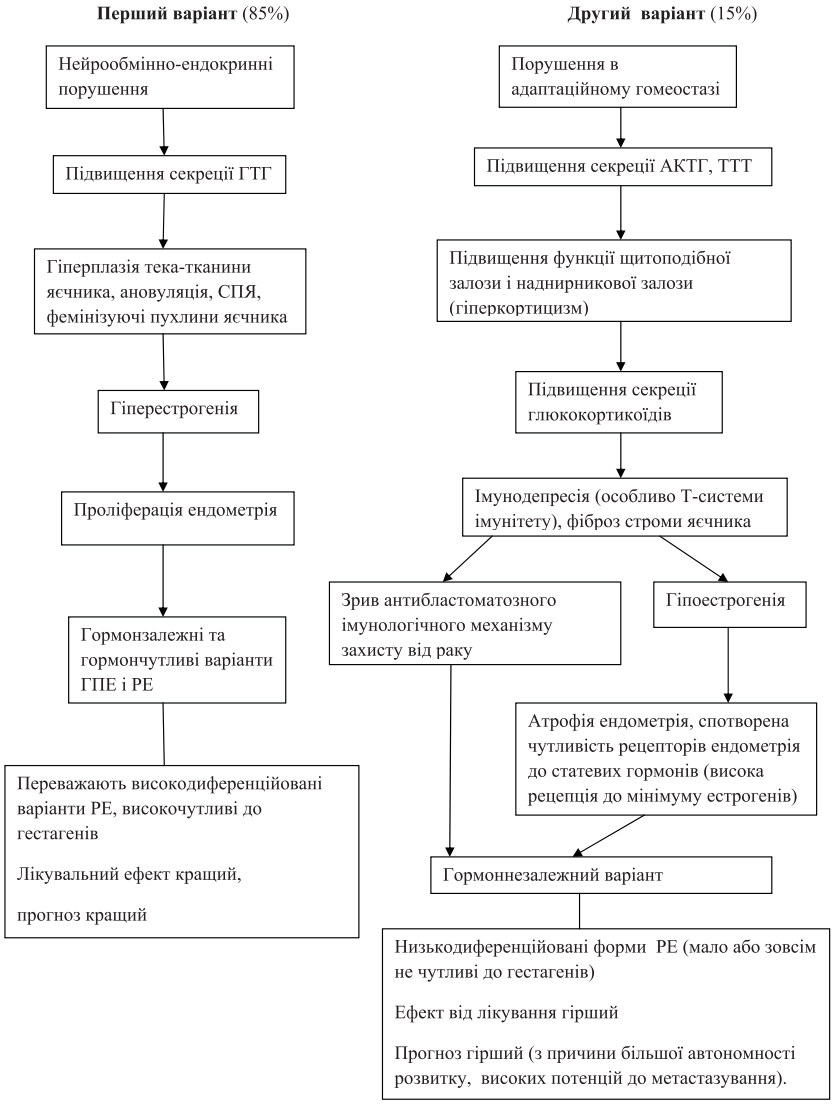
Основні патогенетичні варіанти гіперпроліферативних процесів на системному рівні

При обстеженні хворих з мінімальним раком ендометрія С.Я. Максимов [13], Є.Г. Новикова та співавтори [18], Я.В. Бохман [3] встановили, що 85% випадків виникають на тлі ГПЕ, є гормонзалежними і відносяться до 1-го патогенетичного типу і лише 15% випадків з'являються на фоні атрофічного ендометрія: це пухлини, які виникають de novo, минаючи фази доброякісної, атипової гіперплазій, Ca in situ і відносяться до 2-го (автономного) типу. Алгоритм розвитку цих 2 патогенетичних варіантів представлений на мал. 2 [21]; диференціація їх за клініко-лабораторними ознаками – у табл. 2. Сучасна діагностика і адекватна терапія різних варіантів гіперпроліферативних процесів ендометрія з врахуванням особливостей патогенетичних механізмів їх виникнення є запорукою успішної профілактики раку ендометрія.

Таким чином, факторами, що сприяють патологічній проліферації є нейрообмінно-ендокринні порушення, які спричинюють дисбаланс тропних та стероїдних гормонів, порушення жирового обміну (ожиріння, дисліпопротеїдемія), порушення в адаптаційному гомеостазі, що ведуть до зриву антибластоматозного імунного захисту, зниження антиоксидантного потенціалу організму, хронічні інфекції жіночих статевих органів та ін.

Клініка

Клінічними проявами гіперпроліферативних процесів ендометрія є маткові кровотечі за типом метро- або менорагії, що можуть виникати як на фоні регулярного менструального циклу, так і на фоні порушень його ритму, після затримок від кількох днів до кількох тижнів (олігоменореї). Для жінок з ендометріальними гіперплазіями залозистого та аденоматозного типу більш характерна гіперполіменорея, що виникає на зміну олігоопсоменореї, тоді як для жінок з ендометріальними



Мал. 2. Патогенетичні варіанти розвитку ГПЕ і РЕ на системному рівні

Таблиця 2

Ознаки двох основних патогенетичних варіантів ГПЕ і РЕ

Ознаки	1-й варіант	2-й варіант
1. Менструальна функція	Ановуляторні маткові кровотечі в анамнезі	Не порушена
2. Дітородна функція	Часто безпліддя	Не порушена
3. Час настання менопаузи	Часто після 50 років	Звичайно до 45-50 років
4. Тип реакції вагінального мазка в менопаузі	Естрогенний	Атрофічний
5. Стан яєчників	Гіперплазія тека-тканини яєчника, СПЯ, фемінізуючі пухлини	Фіброз
6. Стан ендометрія	Гіперпластичні процеси	Атрофія
7. Ожиріння або метаболічний синдром	Є	Немає
8. Гіперліпідемінія	Є	Немає
9. Цукровий діабет	Є	Немає
10. Гіпертонічна хвороба	У сукупності з ожирінням і цукровим діабетом	Відсутня або не комбінується з ожирінням і цукровим діабетом
11. Т-система імунітету	Без суттєвих змін	Імунна депресія

поліпами – метрорагії у вигляді ациклічних кров'янистих виділень. Проте, слід зазначити, що у 10–30% випадків відзначається асимптомний перебіг захворювання [11].

ДІАГНОСТИКА

Невтішні статистичні дані захворюваності на передрак та рак ендометрія змусили вчених розробляти скринінгові програми для активного виявлення цих гіперпроліферативних процесів на початкових стадіях (за прикладом успішного використання скринінгової програми для раку шийки матки (РШМ), де цитологічний метод став головним способом морфологічної верифікації початкових форм захворювань, що виникли на фоні дисплазій та Ca in citu, коли клінічні прояви відсутні і кольпоцервікоскопічні зміни ще не виражені). Проте отримання матеріалу із порожнини матки є більш складним, інвазивним і трудомістким, ніж із шийки матки, що не може не позначитися на вартості скринінгової програми, Тому необхідний відбірковий підхід – проведення селективного скринінгу в групі ризику на захворювання ГПЕ та РЕ. Уперше про цитологічне дослідження ендометріальних аспіратів у якості селективного скринінгу повідомлялося на зібранні експертів МАДР (Ліон, 1986) [29]. Про доцільність використання селективного скринінгу на сучасному етапі свідчать роботи С.Я. Максимова [13], Л.М. Берштейна [2], Я.В. Бохмана [3], М.М. Мельника та співавторів [14] та ін.

До групи ризику ГПЕ і РЕ слід віднести жінок з:

- аліментарними факторами (підвищений вміст жирів в їжі і висококалорійна дієта);
- сексуальними факторами (пізній початок і тривала відсутність статевого життя);
- репродуктивними факторами (раннє менархе і пізня менопауза – після 50 років), ановуляторні цикли, рецидивні ГПЕ, полікістоз яєчників, невиношування вагітності та неплідність в анамнезі, особливо ендокринного генезу (синдром Штейна–Левенталя та ін.), пологи великим плодом (понад 4000 г), ЛМ, ендометріоз, проліферативні процеси у грудних залозах; хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів, особливо хронічний ендометрит. У постменопаузі – метрорагія, естрогенний чи андрогенний тип кольпоцитограми, позитивний канцерогенний потенціал;
- ендокринно-обмінною патологією (ожиріння, гіперліпідемія, андрогенізація, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, цукровий діабет переважно II типу в поєднанні з гіпертонічною хворобою та ожирінням, порушення функції печінки, щитоподібної залози та надниркових залоз);
- обтяженою спадковістю щодо раку репродуктивних органів (сімейний варіант неоплазій грудної залози, яєчників, товстої кишки та тіла матки (Lynch Syndrome Type 11)), гормонзалежні первинно-множинні пухлини;
- фармакологічними факторами (довготривале застосування естрогенів недостатньо компенсованих дією прогестинів).

Активне виявлення ГПЕ і РЕ у жінок групи ризику включає:

Ехографічний скринінг (проводиться з частотою 1 раз на 1–1,5 року). Бажано починати з абдомінального УЗД для огляду органів малого таза (матки, яєчників), суміжних органів і прилеглих тканин, нирок. Дає можливість оцінити їх розміри і ехоструктуру. Після цього продовжити обстеження вагінальним датчиком (трансвагінальне УЗД), що дає можливість більш чітко обстежити серединне маткове ехо (його розміри, характер контурів (зовнішнього рельєфу порожнини матки), структуру, наявність включень, звукопровідність). За цими ознаками можна запідозрити той, чи інший варіант патології ендометрія (просту, комплексну гіперплазію, поліпи чи рак ендометрія). Остаточний діагноз може бути встановлений лише в результаті гістологічного дослідження! У пацієнток в пери- і постменопаузі доцільно обчислювати ендометріально-маткове співвідношення (ЕМС) – відношення товщини ендометрія до передньозаднього розміру матки, яке дозволяє враховувати більш швидкий темп інволюції ендометрія у порівнянні з міометрієм.

Ультразвукові показання до взяття матеріалу для морфологічного дослідження ендометрія:

- у репродуктивний період та пременопаузі – товщина ендометрія більша 16 мм або УЗД-ознаки порушення структури ендометрія; ЕМС більше 0,33.
- у постменопаузі – товщина ендометрія більша 5 мм, ЕМС більше 0,15.

Допплерографічні та допплерометричні дослідження ендометрія доцільні при виявленні ГПЕ для кількісного оцінювання його кровопостачання. Визначаються індекси васкуляризації, кровотоку та індекс відношення васкуляризації до кровотоку. Ці показники при появі аденокарциноми

в 5–10 разів вищі, ніж при гіперплазії, поліпах, кістозній атрофії ендометрія.

Цитологічне дослідження аспірата із порожнини матки – досить цінний метод в програмі селективного скринінгу у жінок групи ризику розвитку ГПЕ і РЕ.

Аналіз даних літератури свідчить, що найбільш поширеним методом забору матеріалу із порожнини матки для поставленої мети цілі є канюля Брауна з мікровідсмоктуванням, або фторпластикова трубка діаметром 1–2 мм, довжиною 25–30 мм і разовий шприц (20 мл чи більше із герметичним поршнем) [14]. Останні 8–10 років на фармацевтичних ринках України з»явився спеціальний пристрій разового використання для забору безпосередньо із порожнини матки цитологічного матеріалу методом відсмоктування – ***«Endopap sampler»*** [33–34].

Для зменшення цитологічних помилок використовують морфометричний метод, найбільш інформативним показником якого (для диференціальної діагностики простої, атипової гіперплазій та високодиференційованої аденокарциноми (ВА) є діаметр ядер: цей показник в 90% випадків при доброякісних і диспластичних станах може залежити від ступеня атиповості клітин і становить 8,2±0,08 – 9,3±1,4 мкм, тоді як при ВА він зростає до 9,8±0,14 мкм. У міру зменшення ступеня диференціації раку розмір ядер зростає, аналогічно змінюється і розмір клітин. На користь цитологічного методу дослідження аспіраційного біоптату із порожнини матки в програмах селективного скринінгу свідчать такі моменти:

1) можливість діагностики простої, атипової ГЕ та РЕ на початковій стадії;

2) відсутність потреби розширення каналу шийки матки, безболісність, зниження ризику перфорації матки при отриманні матеріалу;

3) можливість багаторазового дослідження патологічних вогнищ у динаміці;

4) здатність оцінити стан клітин у різні життєві періоди;

5) швидкість встановлення діагнозу (максимально 20–30 хв);

6) результати легко зіставляються і близькі за ефективністю до інших методів, зокрема гістологічного;

7) простий у виконанні і недорогий як забір, так і аналіз матеріалу досліджень.

Обстеження статевого гормонального балансу/дисбалансу за допомогою тестів функціональної діагностики (базальної термометрії, параметрів шийкового індексу, гормональної кольпоцитодіагностики) та (за необхідності) застосування інвазивних методів визначення кількісного спектра статевих стероїдних і тропних гормонів в сироватці крові (ФСГ, ЛГ, Е1, Е2, Е3, П, Т) радіоімунним чи іншими методами в динаміці (менструального циклу чи менопаузи до та після лікування); визначення канцерогенного потенціалу у жінок груп ризику менопаузального віку.

Додаткові обстеження за наявності певних анамнестичних та клінічних показань:

1. Бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження.

2. Дослідження функції щитоподібної залози, серцево-судинної системи, печінки.

3. Визначення індексу маси тіла (при ожирінні), метаболічного профілю (проведення тесту толерантності до глюкози, встановлення рівня імунореактивного інсуліну, холестерину та ліпопротеїдів низької та високої щільності) з метою встановлення патогенетичного типу виявленого ГПЕ та призначення адекватного лікування.

4. Медико-генетичне обстеження для оцінювання ступеня генетичного ризику (при обтяженій спадковості), визначення генетичних маркерів, асоційованих з передраковими та раковими процесами. Перспективним є використання на доклінічному етапі генетичного скринінгу із застосуванням ДНК-чіпової технології для виявлення ракового фенотипу (мікросателітної нестабільності геному), що суттєво допомагає у виборі оптимальної тактики лікування ГПЕ.

Показання та методи другого етапу селективного скринінгу:

а) при виявленні ехографічних ознак ГПЕ і від'ємних результатах цитологічних досліджень на атипію методом вибору є гістероскопія з прицільною біопсією;

б) при позитивних результатах на атипію – роздільне діагностичне вишкрібання стінок каналу шийки матки та порожнини матки (РДВ), бажано під візуальним гістероскопічним контролем з наступним патогістологічним заключенням;

в) при від'ємних результатах ехографічного і цитологічного скринінгів – повторне обстеження жінок груп ризику через 12–18 міс.

Аспіраційну біопсію ендометрія проводять за допомогою Pipelle [27] та рекомендують для моніторингу стану ендометрія в разі проведення гормонотерапії. Застосування її на етапі скринінгового обстеження не рекомендується у зв'язку з неспівпаданням результатів гістологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих при біопсії і кюретажі, у 18–42% випадків [11].

При виявленні комплексної чи атипічної ГЕ доцільно проводити імуногістохімічну ідентифікацію маркерів апоптозу (bcl-2, p-53), ендотеліального судинного фактора росту (VEGF) в ендометрії з метою прогнозування ступеня ризику малігнізації наведених ГПЕ і адекватного контролю за ефективністю лікування [7, 23, 28].

ЛІКУВАННЯ ГПЕ

На сучасному етапі, незважаючи на вдосконалення діагностичних, терапевтичних і хірургічних методів, проблема лікування ГПЕ залишається актуальною. Складність і неоднорідність патогенезу захворювання, розмаїття в тлумаченнях окремих його ланок, неоднозначність тактичних підходів (з/без урахування індивідуальних особливостей гормональних порушень) створюють труднощі у виборі патогенетично обґрунтованого лікування, особливо гормональної терапії, що спричинює значні складності в лікуванні. Саме цими обставинами зумовлений підвищений науковий і практичний інтерес до даної проблеми.

Згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 [11], лікування пацієнток з ГЕ включає такі етапи:

І етап – видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням та визначенням деталей подальшої тактики лікування залежно від виду патології ендометрія.

На думку провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців методом вибору на цьому етапі є панорамна гістероскопія + РДВ з наступним за можливості доповненням морфологічних досліджень одержаного матеріалу імуногістохімічними для визначення маркерів апоптозу (bcl-2, p-53) і рівня експресії судинного ендотелільного фактора росту (VEGF), що дозволяє більш точно визначити тип ГЕ (проста з/без атипії, комплексна з/без атипії, чи аденокарцинома ендометрія) [7, 10, 23]. Підтвердженням цьому стало проведене в 2009 р. дослідження, що встановило факт неповної діагностики раку після традиційного РДВ в 30% випадків, тобто практично третина випадків раку ендометрія була пропущена при проведенні повного кюретажу каналу шийки матки і порожнини матки загальноприйнятим способом і без додаткових імуногістохімічних досліджень [3, 10].

ІІ етап – гормональна терапія, спрямована на супресію ендометрія з використанням гестагенів і/або аГнРГ. Тривалість терапії – 6 міс з повторним гістологічним дослідже-

ням кожні 3 міс (у випадках простої ГЕ можлива гістологія через 6 міс за відсутності УЗ-критеріїв гіперплазії). За умови гістологічного підтвердження типової (простої чи комплексної) ГЕ через 3 міс терапії проводять корекцію лікування, а при атипових формах – метод лікування погоджують з онкогінекологом.

III етап – оптимізація гормонального статусу з метою попередження розвитку гіперестрогенемії.

Жінкам репродуктивного віку показано:

- відновлення 2-фазного менструального циклу за наявності репродуктивних планів;
- за відсутності останніх застосування комбінованих гормональних контрацептивів із гестагеном, що має виражений антипроліферативний ефект на ендометрій і високу селективність до рецепторів прогестерону (монофазні естроген-гестагенні препарати, де в якості гестагену присутній левоноргестрел, дезогестрел чи гестоден);
- локальна гестагенна гормонотерапія (внутрішньоматкова система з левоноргестрелом).

У ***клімактеричний період*** проводять меностаз, за необхідності – з використанням аГнРГ, а при показаннях до замісної гормонотерапії (ЗГТ) застосовують гестаген з вираженим проліферативним ефектом або проводять ЗГТ на фоні локальної гормонотерапії.

IV етап – диспансерне спостереження протягом 5 років після ефективної гормональної терапії і протягом 6 міс після оперативного лікування (УЗД органів малого таза 2 рази на рік).

Згідно з клінічним протоколом, зазначеним вище [11] гормональну терапію проводять лише в репродуктивний період як при типових, так і при атипових формах ГЕ, тоді як в пери- та постменопаузі таку терапію проводять лише при неатипових формах ГЕ (при атипових – оперативне лікування). Для лікування ГПЕ рекомендуються такі препарати:

Гестагени

- ***Дидрогестерон*** (лише при неатиповій ГЕ у репродуктивному віці з 5-го по 25-й день в дозі 20–30 мг на добу протягом 6 міс).
- ***Депо-провера*** (медроксипрогестерону ацетат), або ***депостат*** (гестонорону капронат) при атиповій ГЕ у віці до 18 років (після погодження терапії з онкогінекологом) і в 19–40 років, причому в обох групах – в дозі 200–400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 6 міс. Як ще одна альтернатива при атиповій ГЕ у цих самих вікових групах рекомендують застосування 17-оксипрогестерону капронату по 500 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень 6 міс.

Агоністи ГнРГ

- ***Гозерелін*** 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів, 3–6 міс.
- ***Бусерелін*** 3,75 внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів, 3–6 міс.
- ***Бусерелін спрей назальний*** 900 мг на добу щоденно.

Проте, слід зазначити, що результати клінічних та наукових досліджень останніх років виявили необхідність перегляду рекомендацій клінічного протоколу [11] відносно представлених препаратів для гормонотерапії ГЕ (доцільності їх призначення та режимів застосування).

Тому вважаємо, що більш доцільно і обґрунтовано у жінок репродуктивного віку, особливо з безпліддям для лікування простої неатипової ГЕ використовувати сучасний КОК Регулон (30 мкг етинілестрадіолу + 150 мкг дезогестрелу) з 1-го дня циклу 1 раз на добу з семиденною перервою після 21-го дня вживання протягом 3 міс (бажано в комбінації з препаратом таргетної терапії на основі індол-3-карбінолу, із розрахунку 200 мг діючої основи 2 рази на день протягом 3 міс [19]. Після відміни такої терапії настає «рибаунд ефект»: відновлюється здатність до овуляції та запліднення, а значить, і шлях до реалізації дітородної функції. Слід зазначити, що Регулон належить до низькодозованих, не чинить несприятливого впливу на вуглеводний і ліпідний обміни, забезпечує мінімальну кількість побічних ефектів і добру переносимість. Можливі й інші альтернативні методи лікування ГПЕ без атипії шляхом відновлення правильного менструального циклу у жінок до 45 років похідними прогестеронового ряду (аналогами норетистерону: норколут, оргаметрил, лінестренол та ін. (перорально по 5–10 мг з 16-го по 25-й день циклу 3–6 міс для секреторної трансформації ендометрія) або шляхом пригнічення циклу у жінок після 45 років цими самими препаратами в режимі 5–25-й дні чи гестагенами пролонгованої дії за аналогічним принципом (до 45 років Депо-провера або Депостат по 200 мг на 14-й і 21-й дні менструального циклу, після 45 років – у тій самій дозі в безперервному режимі 1 раз на тиждень 6 міс) [21].

Вважаємо за необхідне зазначити, що режими і схеми застосування різних прогестагенів визначають біологічними ефектами різних доз препаратів, чутливістю до них епітелію і строми ендометрія в різні фази циклу і відповідно метою, яку ставить перед собою лікар, призначаючи корекцію того чи іншого патологічного стану ендометрія. В останні роки виявлено, що довготривала монотерапія гестагенами і/або тамоксифеном (антиестроген), індукуючи атрофію ендометрія, може стимулювати проліферацію ендоцервікальних залоз і клітин резерву, спровокувати розвиток певних видів метаплазій аж до виникнення відповідних їм форм раку: муцинозної, світлоклітинної аденокарцином і серозної карциноми [1, 3, 10]. Це змушує фахівців більш обережно ставитися до застосування даних препаратів в лікуванні ГПЕ, і при виявленні певних метапластичних змін в ендоцервікальному епітелії віддати перевагу іншим методам лікування, наприклад аГнРГ.

Щодо рекомендацій призначення аГнРГ Бусереліну, то це також не найкращий вибір, оскільки препарат зі всіх агоністів має найменший період напіврозпаду – 80 хв, відповідно найменший антипроліферативний ефект, тоді як Диферелін-депо (діюча речовина трипторелін) має період піврозпаду 420 хв, чим забезпечується більш ефективне лікування [19]. Призначають внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг 1 раз на 28 днів протягом 3–6 міс. Крім того, дослідження останніх років свідчать, що застосування цього препарату (на відміну від інших аГнРГ) не призводить до запорогового зниження концентрації естрадіолу в сироватці крові (нижче 30 нг/мл), тому мінімізуються побічні ефекти (втрата кісткової маси, виражені вегетативні прояви) [10].

Основний механізм дії агоністів ГнРГ оснований на створенні медикаментозної менопаузи шляхом зниження продукції естрогенів і прогестерону в яєчниках за рахунок десенситизації рецепторів гіпофізу і зниження його гонадотропної функції. Блокада гіпоталамо-гіпофізарно-овуляторної осі під впливом аГнРГ призводить до таких ефектів:

- гормональна абляція;
- атрофія ендометрія;
- локальне пригнічення синтезу ароматази;
- місцевий антиестрогенний ефект;
- прямий антипроліферативний ефект в ендометрії і міометрії (включаючи лейоміоматозні вузли за їх наявності);
- зниження кровотоку в судинах матки;
- пригнічення активності деяких факторів росту і зменшення експресії рецепторів до них (епідермального, трансформівного, інсуліноподібного, судинного ендотеліального факторів росту);
- активація апоптозу;
- гальмування захоплення тимідину міоцитами.

Таблиця 3

Основні відмінності дії таргетиків

Дія	Індол-3-карбінол	Епігалокатехін-3-галлат
1. Вплив на гормонзалежну проліферацію	+	-
2. Блокування неоангіогенезу	-	+
3. Протизапальна, проти набрякова дія	-	+
4. Антиоксидантна дія	-	+

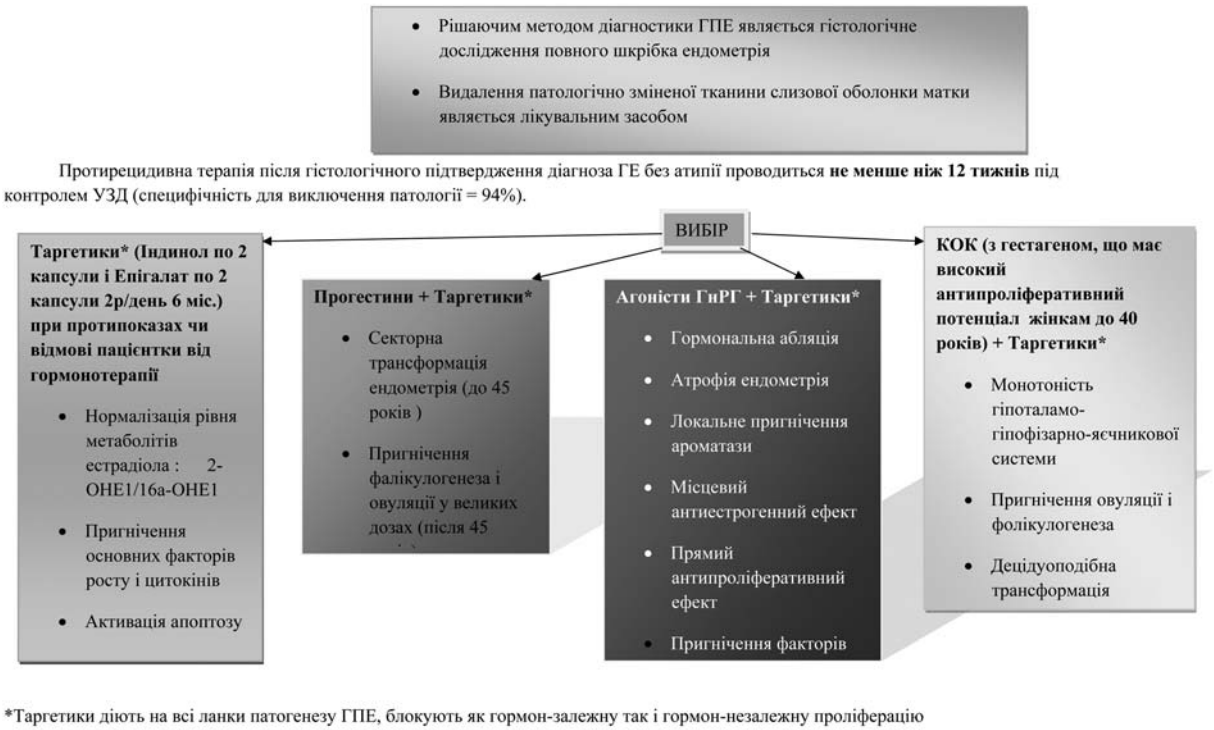
Показання до застосування агоністів ГнРГ у жінок з ГЕ:
- проста неатипова ГЕ у пери- та постменопаузі;
- рецидивний перебіг простої неатипової ГЕ у репродуктивному віці після монотерапії гестагенами;
- неатипова комплексна ГЕ у репродуктивному віці та перименопаузі;
- рецидивна комплексна неатипова ГЕ в репродуктивному віці;
- проста і комплексна атипова ГЕ в репродуктивному віці;
- ГЕ у сполученні із лейоміомою матки або аденоміозом.

Незважаючи на великий клінічний досвід терапії ГПЕ гормональними препаратами, навіть із застосуванням дороговартісних аГнРГ, ефект від лікування часто виявляється неповним або тимчасовим. У той самий час, традиційна терапія гормональними препаратами, діючими на системному рівні, нерідко супроводжується значною кількістю побічних ефектів, має низку протипоказань, що обмежує її застосування у пацієнток із соматичною патологією і метаболічними порушеннями, що особливо актуально для жінок в період пременопаузи. Усе це диктує необхідність пошуку препаратів, діючих на молекулярні ланки патогенезу ГПЕ, не виявляючи при цьому системних ефектів, причому вибірково лише на клітини з аномально високим проліферативним потенціалом, – це так звані таргетики, або препарати таргетної (що означає цілеспрямованої, фокусної) терапії, про застосування якої в комплексному лікуванні лейоміоми матки ми вже повідомляли [5, 6].

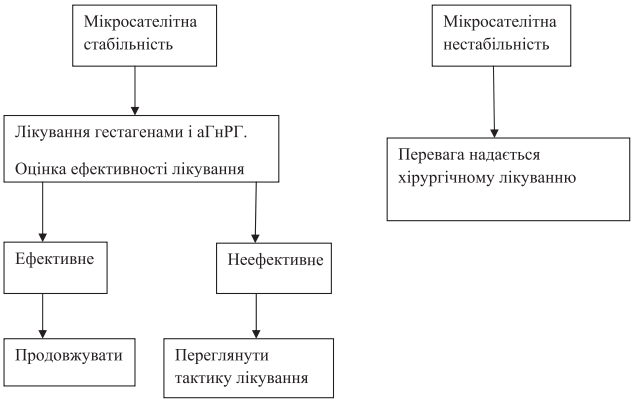
Як правило, таргетики відносяться до фітонутрієнтів – речовин рослинного походження, що мають здатність блокувати проліферативну активність на рівні мембран, цитоплазми і ядра клітин-мішеней, модулюючи таким чином сигнальні каскади як на білковому, так і на транскрипційному рівнях [8].

На сучасному етапі серед таких фітонутрієнтів найбільшу зацікавленність викликають epigallocatechin-3-gallate, представник катехінів зеленого чаю [30] і indole-3-carbinol, що міститься в овочах родини хрестоцвітих (капуста Брокколі, білокачанна та ін.) [31], на основі яких розроблені препарати Епігаллат та Індинол (МіраксФарма, Москва), аналогами останнього є Гінолен-200 (Мітек, Україна), Індол Ф (Фармаком, Україна), Індол-3-карбінол і Супер Індол (США). Унікальність цих сполук, їх ефективність та безпечність доведена не лише експериментально, а й у численних клінічних спостереженнях, і хоча ці препарати поки що не ввійшли до клінічних протоколів, затверджених МОЗ України Наказами за 2003, 2004 рр., але є досить перспективними, бо вже сьогодні зібрана доказова база їх патогенетичної доцільності.

Детально про механізми дії обох сполук на молекулярно-клітинному рівні ми повідомляли раніше [5, 6]. Тут слід зазначити лише найголовніше: діючи сумісно ці сполуки впливають на всі ланки патогенезу гіперпластичних захворювань (на різні сигнальні шляхи проліферативних каскадів, забезпечуючи різнобічний вплив на ключові молекулярні ме-



Мал. 3. Сучасний алгоритм профілактики рецидивів гістологічно вірифікованої неатипової ГЕ



Мал. 4. Тактика лікування ГЕ в залежності від генетичного обстеження

ханізми розвитку гіперпластичних процесів), блокуючи як гормонзалежну, так і гормоннезалежну проліферацію, вдало доповнюючи одна одну. Основні відмінності цих препаратів представлені в табл. 3.

Враховуючи наведене вище, препарати, розроблені на основі цих двох сполук (Індинол і Епігаллат) можна застосовувати як окремо, так і разом, залежно від ситуації можна комбінувати із засобами гормонального чи симптоматичного лікування, і навіть використовувати в певних ситуаціях самостійно, як наприклад, з метою фармакологічної корекції ГЕ без атипії у жінок в період пременопаузи при відмові від гормонального лікування і відсутності показань до хірургічного втручання. Таке лікування патогенетично обґрунтоване і може бути альтернативою гормонотерапії. Схема вживання: по 2 капсули Індинолу 2 рази на день (1200 мг на добу) і по 2 капсули Епігаллату 2 рази вдень (2000 мг на добу) перорально під час їжі протягом 6 міс.

Застосування розглянутих препаратів-таргетиків в лікуванні і профілактиці гіперпластичних захворювань жіночої репродуктивної системи, в тому числі і ГПЕ можна рекомендувати в таких ситуаціях:

- в комбінованому лікуванні із засобами стандартної (гормональної та симптоматичної) терапії. Такий підхід дозволяє нерідко скоротити курсові дози стандартної гормональної терапії неатипових (простої і комплексної) ГЕ, покращити результати лікування, особливо у жінок репродуктивного віку [19];
- при переході з гормональної на негормональну консервативну терапію;
- в якості засобів протирецидивної терапії після гормонального або хірургічного лікування.

Сучасний алгоритм профілактики рецидивів гістологічно верифікованої неатипової ГЕ із використанням таргетиків схематично представлений на мал. 3.

З метою лікування ГПЕ без атипії у жінок із супутніми екстрагенітальними захворюваннями і/або метаболічними порушеннями слід використовувати ***внутрішньоматкову левоноргестрел-рилізинг систему*** (локальна гестагенна гормонотерапія), бо вона значно розширює можливості корекції даної патології у зв'язку з відсутністю системної гормональної дії, призводить до високорезистивних гемодинамічних змін, характерних для атрофії ендометрія, сприяє нормалізації процесів апоптозу [7, 28].

Не слід забувати про те, що нерідко ГПЕ виникають на фоні хронічного запалення (підтвердження наявності останнього вимагає відповідного обстеження, бажано дослідження ендометріальних біоптатів на визначення ДНК збудників ІПСШ). Проте, чому хронічна персистивна інфекція в слизовій оболонці порожнини матки може спричинити вогнищеву проліферацію, вплинути на експресію прогестеронових рецепторів і стати причиною неефективної гестагенової терапії, – нами повідомлялось раніше. Тому в комплексному лікуванні ГПЕ, що виникли на фоні хронічного ендометриту обов'язково повинна бути етіотропна протизапальна терапія [7, 10].

Паралельно з гормонотерапією за клінічними показаннями проводять корекцію обмінно-ендокринних порушень, нормалізація стану центральної та вегетативної нервової системи, корекція імунного статусу.

У випадках неефективності консервативної терапії ГЕ показано хірургічне лікування. При неатипових формах ГЕ, особливо у жінок репродуктивного віку, в останні роки все частіше виконують гістероскопічну резекцію або абляцію ендометрія, тоді як при атипових формах перевагу надають екстирпації матки, проте за наявності важкої соматичної патології можливо застосування абляції ендометрія і при атипових формах, причому у будь-якому віці.

Показання до оперативного лікування хворих із ГПЕ

***У репродуктивному віці*:**

- атипова комплексна ГЕ за відсутності ефекту від консервативної терапії через 3 міс;
- атипова проста або комплексна неатипова ГЕ за умови неефективної терапії через 6 міс.

У клімактеричний період:

- атипова комплексна ГЕ – після встановлення діагнозу;
- атипова проста та неатипова комплексна ГЕ – за відсутності ефекту від консервативної терапії через 3 міс.

Звертаємо увагу на недоцільність необґрунтованого розширення показань до гістеректомії при ГЕ без попередньої консервативної терапії, особливо у пацієнток віком до 45 років. Разом із тим вважаємо за необхідне підкреслити важливість індивідуального підходу до оцінювання показань до хірургічного втручання з урахуванням ступеня ризику малігнізації ГПЕ в кожному конкретному випадку. Сьогодні вже є можливості органозберігального хірургічного лікування ГЕ – резекція ендометрія із застосуванням електрохірургічної і радіохвильової енергії.

Генетичні дослідження, що дозволяють об'єктивно оцінити ступінь ризику малігнізації ГПЕ тут вкрай доречні. Так, при виявленні стабільного геному у жінок з простою атиповою чи комплексною ГЕ перспективною є консервативна терапія (тому, що мікросателітно-стабільні гіперплазії мають низький рівень прогресії і високий рівень регресії на фоні ендо- і екзогенної прогестеронової стимуляції), а у випадках його мікросателітної нестабільності доцільно схилятися в сторону хірургічного лікування, враховуючи 100% ризик прогресії процесу в інвазивну карциному [10].

Схематично тактика лікування ГЕ залежно від результатів генетичного обстеження наведена в мал. 4.

Такий тактичний підхід особливо доцільний у жінок репродуктивного віку, які ще не відмовились від реалізації свого дітородного потенціалу.

На жаль, на сьогодення генетичний скринінг із застосуванням ДНК-чіпової технології для виявлення мікросателітної стабільності чи нестабільності геному ще не знайшов широкого застосування в практиці, але є дуже перспективним, оскільки дозволяє об'єктивно оцінити ризик малігнізації ГПЕ, вибрати оптимальну тактику лікування, суттєво покращити його результати і віддалений прогноз.

Modern management of diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes (Literature Review)

Y.P. Vdovychenko, O. Holyanovskyy, I.V. Lopushan

Review of the literature dealing with the problems of modern gynecology - hyperplastic process of endometrium (EH), because of their prevalence and impact on the occurrence of endometrial cancer. The

article describes the current classification, etiology and pathogenesis of these pathological processes. From the contemporary viewpoint of medical science presented clinical diagnostic criteria EH. The necessity of phasing assist women with EH and the use of modern methods of treatment and monitoring of disease.

Key words: *endometrial hyperplasia, treatment, diagnosis.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Баринов В.В., Блюменберг А.Г. и соавт. Опухоли женской репродуктивной системы /Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина, В.В. Кузнецова. – М.: ООО»Мед.информ.агенство», 2007. – 376 с.
2. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? // Практическая онкология, 2004. – Т. 5, № 1. – С. 1–8.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина. Ленинградское отделение, 2009. – 463 с.
4. Вдовиченко Ю.П., Голяновський О.В., Лопушан І.В. Лейоміома матки (Частина 1) //Мистецтво лікування, 2012. – № 2–3 (88–89).–С. 47–54.
5. Вдовиченко Ю.П., Голяновський О.В., Лопушан І.В. Лейоміома матки (Частина 2)//Мистецтво лікування, 2012. – № 4 (90). – С. 14–23.
6. Вдовиченко Ю.П., Голяновський О.В., Лопушан І.В. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування (огляд літератури)//Здоров'я жінки, 2012. – № 3 (69). – С. 52–61.
7. Григоренко А.М. Прогностичні, діагностичні та лікувальні аспекти гіперпластичних процесів ендометрія //Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Вінниця. – 2004. – 20 с.
8. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г. и соавт. Применение комбинации препаратов индинол и эпигаллат у женщин с гиперпластическими процессами еэндометрия //Российский вестник акушера-гинеколога, 2008. – № 4. – С. 28–32.
9. Железнов Б.И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия //Акушерство и гинекология, 1978. – № 3. – С. 10–17.
10. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф. и соавт. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия //Репродуктивная эндокринология, 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
11. Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги. Розділ 1.14. Гіперплазія ендометрія //Згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004. – Київ, 2004. – С. 117–126.
12. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии /Под ред. проф. В.М. Моисеенко, проф. А.Ф.Урманчеевой, акад. РАМН К.П. Хансона. – СПб.:ООО «Из-во Н-Л», 2004. – 704 с.
13. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 152 с.
14. Мельник М.М., Болгова Л.С., Воробйова Л.І. Сучасні можливості цитологічної діагностики раку ендометрія в гінекологічній практиці //Педіастрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 1. – С. 114–120.
15. Моисеева-Постоловская Т.Д., Атаманчук И.Н. Экстренная контрацепция //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3. – С. 46–49.
16. Москаров О.В., Сергеев П.В. и соавт. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия //Акушерство и гинекология, 2003. – № 3. – С. 32–36.
17. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза /Под ред. Ю.Л. Шевченко. – М.:ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 224 с.
18. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. – М.:МИА, 2005. – 131 с.
19. Пат. 51644, Україна, МПК A61K31/475, A61K38/24. «Спосіб лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку з безпліддям» /В.К. Чайка, О.М. Носенко, Л.В. Суслікова, В.Е. Дорошенко, опубл. 26.07.2010. Бюл. №14.
20. Пашков В.М., Лебедев В.А., Коваленко М.В. Современные представления об этиологии и патогенезе ГПЭ //Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии, 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 51–59.
21. Полякова В.А. Онкогинекология:Руководство для врачей. – М.: Мед. книга, 2001. – 192 с.
22. Савельева Г.М., Серов В.И. Предрак эндометрия. – М.: Медицина, 1980. – 120 с.
23. Станоевич И.В., Ищенко А.И. и соавт. Сравнительная эффективность гормонотерапии и таргетных медикаментозных средств при гиперплазии эндометрия //Врач, 2008. – № 7. – С. 33–35.
24. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. и соавт. Доброкачественные заболевания матки. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.
25. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е. и соавт. Пролиферат. активность и апаптоз в гиперплазированном эндометрии //Акушерство и гинекология, 2005. – № 5. – С. 25–29.
26. Шарапова О.В., Осипова А.А. и соавт. Гормональный статус женщин с ГПЭ //Пробл. репродуктологии, 2006. – Т. 12, № 3. – С. 31–36.
27. Cuido P.S., Kanbour-Shakir F. et al. Pipelle Endometrial Sampling. Sensitivity in the Detection of Endometrial Cancer //J. of Reprod. Medicine. – 1995. – V. 40, N 8. – P. 553–555.
28. Kaminskiy V.V., Grigorenko A.N., Zhuk S.I. Some aspects of apoptosis definition in hyperplastic process in the endometrium //Ceska gynecologie /Supplementum. – 2002. – Vol. 2, rocnik 67. – P. 55.
29. Koss L.G. Screening for endometrial cancer. Screening for Cancer of the uterine cervix //JARS scientific publications. – Lyon. – 1986. – N 76. – 293–301.
30. Jung Y.D., Ellis L.M. Inhibition of tumor invasion and angiogenesis by epigallocatehin-3-gallate (EGCG), a major component of green tea // Int. J. Exp. Pathol. 2001. Dec. – 82(6): 309–316.
31. Rahman K.M., Aranha O., Sarkar Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic breast epithelial cells. Nbtr Cancer. – 2003; 45(1): 101-–112.
32. Scully R.E. Bonfiglio T.A., Kurman R.L. World Health Organization – histologic typing of tumors of the female genital tract. – Heidelberg, Springer-Verlag, 1994. – P. 26–28.
33. Tao L.C. Direct intrauterine sampling: the IUMC Endometrial Sampler // Diagnostic Cytopathology. – 1997. – V. 17, N 2. – P. 153–197.
34. Van Hoven K.H., Zaman S.S. et al. Efficacy of the Endo-pap sampler in detecting endometrial lesions //Acta Cytologica. – 1996. – V. 40, N 5. – P. 900–906.
35. World Health Organization Classification of tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs //IARC Press, Lyon, 2003. – 432 p.

Клинический опыт применения натурального витамина Е в комплексной терапии предменструального синдрома

Е.Н. Борис[1,2], Л.Н. Онищик[1,3], Р.Р. Ткачук[1]

[1]НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

[2]Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

[3]Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

В статье показаны эффективность, безопасность и удобство применения натурального витамина Е в форме препарата Енат-400 в комплексной терапии предменструального синдрома (ПМС). Показана положительная динамика в снижении проявлений симптомов ПМС, оптимальность дозировки витамина Е и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: *предменструальный синдром (ПМС), антиоксиданты, натуральный витамин Е, Енат-400.*

Предменструальный синдром (ПМС) – часто встречающая патология, патогенез и этиология которой до сих пор недостаточно ясны. Это – сложный патологический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Симптомы ПМС возникают, как правило, за 2–10 дней до начала менструации и исчезают в первые ее дни или сразу после окончания. Частота ПМС колеблется в широких пределах и составляет от 25 до 90%. Клинические проявления ПМС характеризуются большим разнообразием [1, 5, 7, 9, 11, 12].

Началом изучения особенностей предменструального синдрома считаются идеи великого Галена (130–200 гг. н.э.), предположившего существование связи болезненного состояния женщин накануне циклических кровотечений с фазами Луны. Первая публикация, давшая официальное определение этому патологическому состоянию, относится к 1931 году. Роберт Франк впервые систематизировал, сформулировал и объяснил некоторые из причин циклически обусловленных физических и психических нарушений [7, 9].

За последние десятилетия прошлого века, благодаря совместной работе специалистов разных отраслей медицины, учение о ПМС приобрело научную глубину и масштабность, а также практический опыт лечения.

В современном мире ПМС, наряду с атеросклерозом, болезнью Альцгеймера, ожирением, синдромом хронической усталости, рассматривается как болезнь цивилизации, которая преимущественно поражает жительниц мегаполисов, особенно представительниц интеллектуального труда, и в меньшей степени женщин, чья деятельность связана с физическими нагрузками [2, 8, 11, 12].

На основании анализа современной литературы, можно выделить следующие факторы риска развития ПМС:

- европеоидная раса;
- проживание в крупных промышленных и административных центрах;
- занятие интеллектуальным трудом;
- поздний репродуктивный возраст;
- наличие проявлений ПМС у родственниц первой генерации;
- частые стрессовые ситуации;
- частые беременности или их отсутствие;
- выкидыши и/или артифициальные аборты в анамнезе;
- токсикоз беременных и/или послеродовая депрессия в анамнезе;
- воспалительные заболевания половых органов или гинекологические операции в анамнезе;
- черепно-мозговые травмы в анамнезе;
- нейроэндокринные заболевания;
- недостаточная физическая активность;
- несбалансированное питание;
- перегрузки в работе при отсутствии рационального режима труда и отдыха [2, 8, 11, 12].

М.Н. Кузнецова для оценки ПМС распределяла симптомы на 3 группы:

1. Симптомы, являющиеся результатом нервно-психических нарушений: раздражительность, депрессия, плаксивость, агрессивность.

2. Симптомы, отражающие вегетососудистые нарушения: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боль в области сердца, тахикардия, тенденция к изменению артериального давления (АД).

3. Симптомы, характерные для обменно-эндокринных нарушений: нагрубание грудных желез (мастодиния), отеки, метеоризм, зуд, озноб, снижение памяти, зрения, жажда, одышка, повышение температуры тела.

В.П. Сметник в зависимости от клинической картины различает 4 клинических формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую:

- нервно-психическая форма ПМС характеризуется преобладанием таких симптомов: раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность;
- при отечной форме ПМС преобладают следующие симптомы: нагрубание и болезненность грудных желез, отечность лица, голеней, пальцев рук (отмечается задержка жидкости до 500–700 мл), вздутие живота, раздражительность, слабость, зуд кожи, повышенная чувствительность к запахам, потливость;
- цефалгическая форма ПМС характеризуется преобладанием в клинической картине головной боли, раздражительности, тошноты, рвоты, повышенной чувствительности к звукам и запахам, головокружений; у каждой третьей больной отмечается депрессия, боль в области сердца, потливость, онемение рук, нагрубание грудных желез, отеки при положительном диурезе;
- при кризовой форме ПМС наблюдаются симпатоадреналовые кризы: они начинаются с повышения АД, чувства сдавления за грудиной и появлением страха смерти, сопровождаются похолоданием, онемением конечностей и сердцебиением при неизмененной ЭКГ, заканчиваются обильным мочеиспусканием [11].

К атипичным формам ПМС относят:

- вегетативно-дезовариальную миокардиодистрофию;
- гипертермическую, офтальмоплегическую форму мигрени;
- гиперсомническую форму;
- циклические тяжелые аллергические реакции (вплоть до отека Квинке);
- язвенный гингивит и стоматит;

- циклическую бронхиальную астму;
- неукротимую рвоту;
- иридоциклит и др.

По данным ряда исследователей, наибольшая частота и тяжесть кризовой и цефалгической форм ПМС наблюдаются в переходных периодах жизни женщины: пубертатном и пременопаузальном. В 16–19 и в 25–34 года отмечается наибольшая частота нервно-психической формы ПМС, а в 20–24 года – отечной [3, 6, 9].

По современным медицинским классификациям выделяют 4 типа этого синдрома в зависимости от преобладания варианта гормональной нестабильности:

- при первом варианте, с высоким уровнем эстрогена и низким уровнем прогестерона, на передний план выступают нарушения настроения, повышенная раздражительность, беспокойство и тревога;
- второй вариант, с нарастанием простагландинов, характеризуется увеличением аппетита, головной болью, болью внизу живота и дисменореей, повышенной утомляемостью, головокружением, желудочно-кишечными нарушениями;
- третий вариант, с повышением уровня андрогенов, проявляется слезливостью, забывчивостью, бессонницей, агрессивностью, перепадами настроения;
- при четвертом варианте, с усиленным выделением альдостерона, наблюдаются тошнота, увеличение массы тела, отечность, мастодиния.

Следует отметить, что в большинстве случаев встречаются расстройства, свойственные разным вариантам, так что можно говорить лишь о преобладании симптоматики того или иного гормонального дисбаланса. Независимо от формы ПМС, общей для всех клинических групп больных является относительная или абсолютная гиперэстрогения. Основа диагноза – циклический характер патологических симптомов [4, 9, 11].

Следует учитывать, что в предменструальные дни возможно обострение большинства имеющихся хронических заболеваний, что нередко ошибочно расценивают как проявление ПМС. Недостаточно изученный патогенез и разнообразие клинических проявлений ПМС обусловили многообразие терапевтических средств для лечения этой патологии, так как клиницисты рекомендуют тот или иной вид терапии, исходя из собственного толкования патогенеза ПМС [4, 11].

В ходе накопления знаний о механизмах развития ПМС и его клинических особенностях лечение, переходя из разряда чисто симптоматического, все более приближается к патогенетическому. Обязательным условием при лечении ПМС является нормализация режима труда и отдыха с полноценным сном, дозированными физическими нагрузками и лечебно-профилактическим питанием (Т.А. Серова, 2000; Дж. Марторано, 1998). Применение препаратов, влияющих на тканевой метаболизм, целесообразно практически при всех вариантах течения ПМС. Близкими к ним по механизму действия являются венотоники и влияющие на реологию крови препараты, оказывающие комплексное ангиопротекторное действие. Среди средств, участвующих в регуляции тканевого метаболизма, важнейшее место занимают антиоксиданты (витамины Е, А, С), микроэлементы (цинк, медь, селен др.), контролирующие уровень свободнорадикальных реакций окисления и предотвращающие накопление в организме их токсических продуктов [7, 8, 17, 18].

В серьезном лекарственном лечении (антидепрессанты, нейролептики и другие психотропные препараты) нуждаются около 5% женщин с тяжелыми формами ПМС – предменструальными дисфорическими расстройствами (ПМДР). Препараты, используемые для лечения ПМС, прежде всего должны влиять на гормональный фон и менструальный цикл женщины: блокировать овуляцию, устранять гиперэстрогению, гиперандрогению, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) и пр. Комплексная терапия ПМС предусматривает также назначение симптоматических препаратов, призванных устранить наиболее выраженные патологические симптомокомплексы и обеспечить пациентке нормальное качество жизни. В зависимости от формы ПМС в лечении могут использоваться такие группы препаратов:

1. Гормональные препараты: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), особенно содержащие дроспиренон, обладающий антиальдостероновым и антиандрогенным парциальными эффектами; прогестагены, эстрогены.

2. Препараты, используемые для симптоматического лечения ПМС: витамины Е, А, С, группы В; препараты магния, кальция, меди, селена и другие микро- и макроэлементы; гомеопатические и фитопрепараты, ангиопротекторы, метаболические и седативные препараты, анальгетики и пр.

3. Антидепрессанты, нейролептики и другие психотропные препараты при установлении диагноза ПМДР.

4. Антипростагландиновые препараты: ибупрофен, напросин, индометацин, диклофенак.

5. Диуретики, антигистаминные, гипотензивные и кардиопротекторные препараты и пр.

Лечение больных с ПМС включает также физиотерапию, лечебную физкультуру (ЛФК), психотерапию, аутотренинг и пр. Такие проявления ПМС, как раздражительность и перепады настроения, депрессия, агрессия, тревожность, панические атаки и др., от которых страдает либо сама женщина, либо ее близкие, могут быть скорректированы с помощью методов психоэмоциональной релаксации или стабилизирующих поведенческих техник. Необходимы индивидуальные рекомендации по режиму труда и отдыха, диете. Соблюдение принципов диеты предполагает пищу с высоким содержанием клетчатки.

По данным отечественной литературы, многие годы в общепринятых схемах лечения ПМС широко назначали инъекционную и пероральную витаминотерапию: витамины Е, А, С, группы В. Учитывая стремительный прогресс в современной медицине и фармакологии, в арсенале врачей появились более удобные и оптимально дозированные формы витаминов. В частности, среди антиоксидантов получена натуральная форма витамина Е (рис. 1).

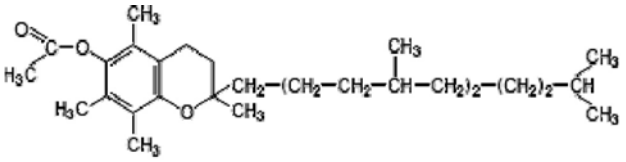


Рис. 1. Химическая формула витамина Е: 6-ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-хромана

Витамин Е – это общее название, которое включает вещества, обладающие биологической активностью d-альфа-токоферола. В природе активность витамина Е имеют восемь веществ. В дополнение к d-альфа-токоферолу это d-бета-, d-гамма- и d-дельта-токоферол; а также d-альфа-, d-бета-, d-гамма- и d-дельта-токотриенол. Из всех форм витамина Е наибольшим биологическим потенциалом обладает d-альфа-токоферол. Его активность является стандартом, с которым сравнивают другие формы [8,10,14,17,19,20]. Также существует синтетическая форма витамина Е – dl-альфа-токоферол. Синтетический витамин Е имеет более низкую биологическую активность по сравнению с природным: 1,00 против 1,49. D-альфа-токоферол также намного лучше аккумулируется тканями организма по сравнению с dl-альфа-токоферолом.

Основные функции витамина Е:

- витамин Е является основным жирорастворимым антиоксидантом, который захватывает свободные радикалы и тем самым защищает клетки от повреждения свободными радикалами;
- витамин Е стимулирует продукцию простациклина, мощного вещества, препятствующего агрегации тромбо-

цитов, нейтрализующего эффекты простагландинов, а следовательно, эффективного при ПМС;
- витамин Е обладает прямым химическим действием, подавляя в желудке превращение нитритов, присутствующих в копченых, маринованных или обработанных продуктах, в нитрозамины, которые являются мощными опухолевыми промоторами;
- витамин Е является иммуномодулятором.

На украинском рынке лекарственных препаратов появился новый витамин Е – Енат-400 (компании Мега Лайфсайенсиз ПТИ Лтд). Енат-400 – это натуральный витамин Е в дозировке 400 МЕ (D-альфа-токоферил ацетат), который является одним из наиболее активных, стабильных в форме ацетата, токоферолов. До настоящего времени в клинической практике применяли синтетические препараты витамина Е. Однако с появлением природного препарата витамина Е возникла необходимость сравнительного изучения природного и синтетического аналогов в плане биодоступности, эффективности и переносимости.

Природный витамин Е (d-альфа-токоферол), источниками которого являются в основном соевое, подсолнечное и кукурузное масла, является одиночным стереоизомером. Синтетический витамин Е (dl-альфа-токоферол) получают промышленным путем химической реакции триметилгидрохинона (ТМГХ) с изофитолом, что дает смесь восьми стереоизомеров в равных количествах. Только один из этих стереоизомеров, составляющий лишь 12,5% от общей смеси, является d-альфа-токоферолом. Семь остальных стереоизомеров имеет разные молекулярные конфигурации и биологическую активность, которая варьирует в пределах 21–90% активности природного витамина Е (на основе тестов резорбции эмбрионов крыс). К тому же, кроме свободной спиртовой формы витамина Е, в природных и синтетических добавках витамина Е часто используют ацетатное и сукцинатное производные. Эфиры ацетата и сукцината витамина Е быстро гидролизуются в пищеварительном тракте до биологически активного свободного токоферола. Ряд исследований показали выраженную фармакологическую дискриминацию между природным и синтетическим витамином Е, причем не при абсорбции, а как постабсорбционный феномен в печени. Исследователи предположили, что повышение концентрации d-альфа-токоферола в плазме происходит вследствие того, что печень секретирует новые липопротеины очень низкой плотности, возможно, обогащенные d-альфа-токоферолом. Некоторые исследователи установили также, что природный витамин Е дольше удерживается в тканях организма. Последние данные свидетельствуют о том, что ранее принятые различия были недооцененными, и реально биодоступность природного витамина Е приблизительно в два раза превышает биодоступность синтетического витамина Е [9, 13, 15, 16, 17, 21].

Официально рекомендуемая суточная потребность в витамине Е в России 8–10 МЕ. В витаминных комплексах, как правило, содержится до 30 МЕ. Американские врачи-натуропаты (доктор Джон Ли, доктор А. Стенглер) рекомендуют применять дозы 200–400 МЕ, в некоторых случаях даже 800 МЕ (табл. 2).

Витамин Е – мощный антиоксидант. В препарате Енат-400 витамин Е представлен в натуральной форме d-альфа токоферил ацетата. Биоусвояемость, а значит и эффективность натуральной формы витамина Е, в два раза выше, чем у синтетических форм. Применение витамина Е способствует значительному снижению предменструальных симптомов, таких, как напряжение и боль в груди, нервозность, головная боль, усталость, депрессия и бессонница. Результаты одного из последних исследований свидетельствуют, что витамин Е способствует уменьшению боли при менструации.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения препарата Енат-400 в комплексной терапии, направленной на коррекцию ПМС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии УДИР НМАПО имени П.Л. Шупика было обследовано 80 пациенток с ПМС, соответствующих следующим критериям: наличие циклического характера возникновения симптомов, отсутствие лечения ПМС в течение 3 предшествующих месяцев, легкое течение ПМС. К легкой форме ПМС относили появление 3–4 симптомов за 2–10 дней до начала менструации при значительной выраженности 1–2 симптомов заболевания.

Критериями исключения являлись: тяжелая декомпенсированная форма ПМС–ПМДР, требующая назначения дополнительной комплексной медикаментозной терапии и вмешательства врачей других специальностей; психические расстройства, влияющие на комплаентность больного; наличие аллергических реакций в анамнезе или в настоящее время на компоненты препарата.

На момент исследования пациенткам было предложено соблюдать диету с ограничением шоколада, алкоголя, напит-

Таблица 1

Взаимодействия витамина Е с различными препаратами

Препараты	Эффекты	Клинические возможности
Антиконвульсанты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин)	Значительно снижает уровни витамина Е в плазме	Можно улучшить контроль приступов с помощью добавок витамина Е
Холестирамин	Снижает абсорбцию витамина Е	Может усилить потребности в витамине Е
Трехвалентное железо	Разрушает витамин Е	Добавки трехвалентного железа следует принимать в другое время, отличное от приема добавок с витамином Е
Изониазид	Снижает абсорбцию витамина Е	Может усилить потребности в витамине Е
Неомицин	Ухудшает потребление витамина Е	Может усилить потребности в витамине Е
Оральные контрацептивы	Повышают уровни витамина Е в сыворотке	
Селен	Действует синергично	
Витамин А	Прием в высоких дозах может снизить абсорбцию витамина Е	Может усилить потребности в витамине Е
Витамин С	Прием в высоких дозах может снизить уровни витамина Е в плазме	Может усилить потребности в витамине Е
Витамин К	Высокие уровни витамина Е снижают кишечную абсорбцию витамина К	Добавки с витамином Е могут быть противопоказаны у пациентов, принимающих антикоагулянты или имеющих дефицит витамина К
Варфарин	Антикоагулянт	Витамин Е может усилить ответ на антикоагулянты

Таблица 2

Рекомендуемые дозы приема витамина Е при различных заболеваниях

Заболевание	Доза, мг/сут
Заболевания нервно-мышечной системы (мышечная дистрофия, боковой амиотрофический склероз и др.)	50-100 в течение 1-2 мес
Нарушения сперматогенеза и импотенции	100-300 в течение 1 мес
При угрожающем аборте	100-150 в течение 7-10 дней
При привычном аборте и ухудшении внутриутробного развития плода	100-150
Заболевания кожи	50-100
Заболевания печени, ревматоидный артрит, после тяжелых заболеваний, травм, операций	30-100
Эндометриоз	400-800
Дисплазия шейки матки	100
Предменструальный синдром	400
Патологический климакс	800
Выраженные клинические проявления атеросклероза	400 дважды в день
При наличии факторов риска развития атеросклероза	200-400

ков, содержащих кофеин, жирной пищи. Рекомендовали выполнять дозированные физические нагрузки: плавание 2–3 раза в неделю, пешие прогулки, аэробика и др.

Всем пациенткам было проведено клиническое исследование: тщательный сбор анамнеза, детальное выяснение особенностей менструальной и репродуктивной функции, полное гинекологическое обследование (осмотр, кольпоскопия, цитологическое и бактериологическое исследования), исследование гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон, пролактин, тестостерон, кортизол и др.), УЗИ органов малого таза, осмотр и УЗИ грудных желез.

При анализе симптомов ПМС по анкетным данным были получены следующие результаты: из 80 пациенток 66 имели болезненные менструации, 78 женщин отмечали раздражительность, 77 – мигрень, 71 – вздутие живота, 79 – болезненность и нагрубание грудных желез, 70 –отечность и усиленное потоотделение, 42 – запоры, 80 – усталость, 42 – бессонницу.

Пациентки были рандомизированы на 2 группы: основную и группу сравнения. Возраст обследованных женщин составил 18–45 лет (средний возраст 31,5±0,2 года). В группу сравнения вошли 38 женщин с клиническими проявлениями легкой формы ПМС, которые принимали по традиционной схеме витамин Е и витамин А через день № 15 внутримышечно в течение всего цикла на фоне приема прогестерона во вторую фазу менструального цикла.

Основную группу составили 42 женщины с предменструальным синдромом, которые получали препарат Енат-400 по 1 капсуле 1 раз в день в течение 3 менструальных циклов также на фоне приема прогестерона во вторую фазу менструального цикла.

Проводили статистический анализ. Для оценки внутригрупповой динамики при условии нормального распределения данных и равенства дисперсий использовали парный критерий Стьюдента. За уровень статистической значимости принимали достоверные значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результат применения препарата Енат-400 в комплексной терапии ПМС оценивали по клиническим проявлениям: оценивали субъективное и объективное самочувствие пациенток по специально разработанной анкете. Проявления основных симптомов ПМС на фоне лечения препаратом Енат-400 значительно снизились (рис. 2).

Эффективность данной терапии в среднем составила 84%. У 28 пациенток из 42 нормализовался менструальный

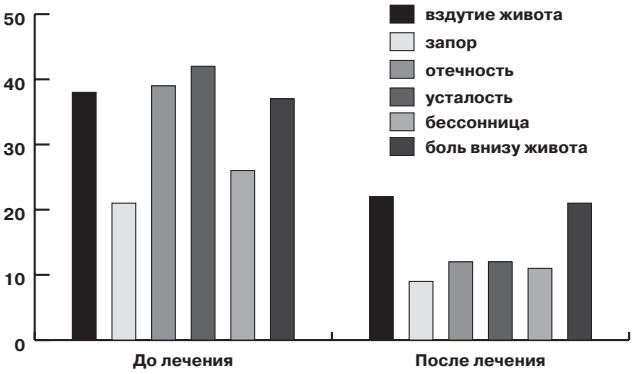


Рис. 2. Динамика симптомов ПМС до и после лечения препаратом Енат-400

цикл. Его длительность составила 28,3±0,003 дня, продолжительность – 4,7±0,08 дня. Отмечена статистически достоверная положительная динамика проявлений ПМС, что отображено в табл. 3.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что Енат-400 является высокоэффективным препаратом в комплексном лечении ПМС, так как приводит к уменьшению или исчезновению большинства симптомов ПМС. Применение витамина Е способствует значительному снижению предменструальных симптомов, таких, как напряжение и боль в груди, нервозность, головная боль, усталость, депрессия и бессонница, а также витамин Е способствует уменьшению боли при менструации. Большинство пациенток хорошо оценили переносимость препарата, удобство применения, отсутствие побочных эффектов при его использовании (рис. 3).

ВЫВОДЫ

ПМС является достаточно распространенным заболеванием, этиология и патогенез его недостаточно изучены, комплексная терапия ПМС требует дальнейшего усовершенствования. Назначение препарата Енат-400 достоверно повышает эффективность комплексной терапии ПМС: пациентки отмечают высокую комплаентность, хорошую переносимость и удобство применения препарата Енат-400, что позволяет существенно повысить качество жизни женщин, страдающих ПМС. Наше исследование показало, что применение препарата Енат-400 приводит к уменьшению большинства симптомов ПМС. Енат-400 снижает процент женщин,

Таблица 3

Сравнительная характеристика динамики симптомов

Симптомы ПМС	ЕНАТ-400, перорально, n=42				Синтетический витамин Е, внутримышечное введение, n=38			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Раздражительность	40±6,17	95±3,36	19±2,93	45±7,68	38±6,16	100	26±4,22	68±7,57
Мигрень	41±6,33	97±2,63	16±2,47	38±7,49	36±5,84	94±3,85	22±3,57	58±8,00
Мастодиния	42±6,48	100	11±1,69	26±6,77	37±6,00	97±2,77	15±2,43	39±7,91
Вздутие живота	38±5,86	90±4,63	21±3,24	50±7,71	33±5,35	87±5,45	21±3,41	55±8,07
Запор	21±3,24	50±7,71	9±1,39	21±6,28	21±3,41	55±8,07	13±2,11	34±7,68
Отечность	39±6,02	93±3,94	12±1,85	29±7,00	31±5,03	81±6,36	18±2,92	47±8,09
Усталость	42±6,48	100	12±1,85	29±7,00	38±6,16	100	17±2,76	45±8,07
Бессонница	26±4,01	93±3,94	11±1,69	26±6,77	16±2,59	42±8,00	9±1,46	24±6,93
Боль внизу живота	37±5,71	88±5,01	21±3,24	50±7,71	29±4,70	76±6,93	14±2,27	37±7,83

Примечание: * – $p<0,05$.

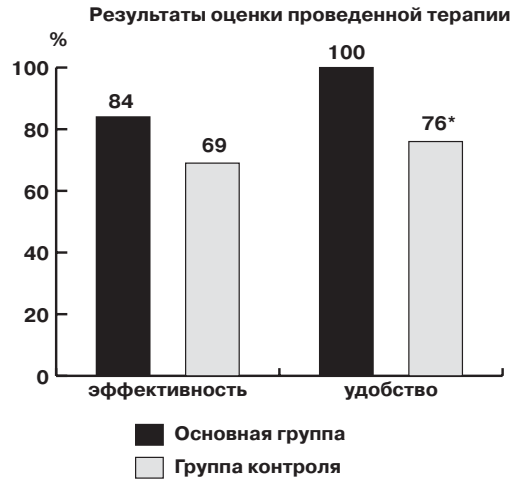


Рис. 3. Эффективность и удобство применения Енат-400

страдающих дисменореей, нагрубанием и отечностью грудных желез, раздражительностью, усталостью, бессонницей и пр. Отмечаются значительное улучшение общего самочувствия пациенток, повышается настроение, уменьшаются проявления мигрени, что качественно повышает уровень жизни и активности женщины. Все изложенное выше позволяет рекомендовать препарат натурального витамина Е – Енат-400 – для назначения в комплексной терапии ПМС в широкой клинической практике акушеров-гинекологов.

Клінічний досвід застосування натурального вітаміну Е в комплексній терапії передменструального синдрому

О.М. Борис, Л.М. Онищик, Р.Р. Ткачук

У статті показано ефективність, безпечність та зручність застосування натурального вітаміну Е у вигляді препарату Єнат-400 у комплексній терапії передменструального синдрому (ПМС). Показано позитивну динаміку в зниженні проявів симптомів ПМС, оптимальність дозування вітаміну Е та добру переносимість препарату.

Ключові слова: *передменструальний синдром (ПМС), антиоксиданти, натуральний вітамін Е, Єнат-400.*

The clinical experience of the usage of natural vitamin E in the complex therapy for women with premenstrual syndrome

E.N. Boris, L.N. Onischik, R.R. Tkachuk

The efficiency, safety and comfortable usage of natural vitamin E as Enat-400 in the complex therapy for women with premenstrual syndrome is state in the article. The positive dynamics in decrising the symptoms of premenstrual syndrome, optimal usage of vitamin E and good reactions on the preparation is showed.

Key words: *premenstrual syndrome, antyoxidation, natural vitamin E, Enat-400.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян И.А. Физиологические особенности женского организма. Адаптация и репродуктивная функции: [учебное пособие] / Радыш И.В., Куцов Г.М. – М.: РУДН, 1996. – 98 с.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии // М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 768 с.
3. Заболотнов В.А., Рыбалка А.Н. Предменструальный синдром // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 1 (35). – С. 130–132.
4. Кира Е.Ф., Бескровный С.Б., Скрябин О.Н. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – № 3. – С. 59–61.
5. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология. – М.: МЕДпрессинформ, 2001. – 253 с.
6. Лекарева Т.М. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе предменструального синдрома // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Вып. 3, Т. LVI. – С. 58–62.
7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: МИА, 2001. – 247 с.
8. Межевитинова Е.А. Гинекология. – 2002. – № 4. – С. 13.
9. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Предменструальный синдром // Гинекология. – 2005. – № 4. – С. 23–26.
10. Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы. – М.: АЛЕВ-В, 2003. – 670 с.
11. Сметник В.П., Тумилович В.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2005. – 592 с.
12. Татарчук Т.Ф., Венцковская И.Б., Шевчук Т.В. Предменструальный синдром. Эндокринная гинекология / Под ред. Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольского. – К.: Заповит, 2003. – С. 111–146.
13. Bieri JG: Medical Uses of Vitamin E // New Eng J Med – 1983. – 308: 1063–1071.
14. Bjorneboe A et al. Absorption, Transport and Distribution of Vitamin E // J Nutr – 1990. – 120: 233–242.
15. Blumberg JB. Changing Nutrient Requirements in Older Adults // Nutr Today. – September/October, 1992. – PP. 15–22.
16. Halliwell B et al. Free Radicals, Antioxidants and Human Disease: Where Are We Now? / J Lab Clin Med. – 1992. – 119: 598–620.
17. Krishnamurthv S. The Intriguing Biological Role of Vitamin E // J Chem Ed – 1983. – 60: 465–467.
18. Machlin LJ. Vitamin E. In: Handbook of Vitamins // Marcel Dekker Inc., New York and Basel. – 1984. – PP. 99–145.
19. Sies H and Murphy ME: Role of Tocopherols in the Protection of Biological Systems Against Oxidative Damage // J Photochem Photobiol B: Biol – 1991. – 8: 211–224.
20. VERIS: Tolerance and Safety of Vitamin E. 1991.
21. Watson RR, Leonard TK. Selenium and Vitamins A, E, C: Nutrients with Cancer Prevention Properties // J Am Diet Assoc. – 1986. – 86: 505–510.

ЄНАТ 400

НАТУРАЛЬНЫЙ ВИТАМИН Е

Природа
дарит защиту

- Натуральный антиоксидант
- Эффективный мембранопротектор
- Надежное средство профилактики заболеваний
- Незаменимый компонент комплексного лечения

РС. №9439/01/01 от 11.032009. Изготовлено по лицензии «Мага Лайфсайенсиз Пти Лтд»
Факт. 2/№9 Монтерей Роуд, Данденог, Виктория 3175, Австралия.

Информация для специалистов здравоохранения

Інноваційний підхід до лікування при доброякісних процесах матки та грудних залоз

В.В. Сімрок
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

В останні роки проблема доброякісних процесів матки (ДПМ), до яких відносять гіперпластичні процеси ендометрія, міому й ендометріоз матки, а також їхнє поєднання, набула особливої актуальності, що зумовлено підвищенням частоти даної патології, порушенням генеративної та інших функцій, а крім того, можливістю розвитку злоякісних новоутворень [1]. Часто гінекологічні захворювання поєднуються з патологією грудних залоз [2, 3]. Відповідно до сучасних концепцій грудні залози так само, як і матка, є органом-мішенню для статевих стероїдних гормонів і перебувають під впливом гормонів [4, 5]. Грудна залоза в процесі росту й розвитку піддається сукупному впливу багатьох гормональних чинників і біологічно активних сполук. У зв'язку з цим цілком зрозуміло прагнення багатьох дослідників пов'язати структурно-функціональні зміни грудних залоз з порушеннями гормонального гомеостазу і різних захворювань матки. Доброякісні процеси матки характеризуються багатокомпонентністю патологічних процесів в організмі жінки [4, 5]. З урахуванням спільності патогенетичних механізмів стає зрозумілим наявність диспластичних змін в молочних залозах при ДПМ. Дійсно, у пацієнток з дисгормональними доброякісними процесами в матці, особливо при поєднаній патології, частота та вираженість гормонально-залежних захворювань молочних залоз достовірно вище, ніж при іншій гінекологічній патології [8,9].

Тривалий час вважалося, що основна роль у розвитку гіперпластичних процесів в матці та молочних залозах належить абсолютній або відносній гіперестрогенії, що клінічно проявляється ановуляторними циклами і недостатністю лютеїнової фази, трохи пізніше – локальній гіперестрогенії, однак на сьогоднішній день прогресивно вивчається теорія місцевої автономної регуляції гормональної активності через численні фактори росту, де промоутерами можуть виступати як естрогени, так і прогестерон [10].

Хворі з ДПМ – це пацієнти, які багато років перебувають під диспансерним спостереженням, курси проведеної терапії тривалі й часто повторювані. Тому, велике значення має вибір із величезного арсеналу нешкідливих препаратів, яких можна застосувати в оптимальних дозах при мінімальному ризику ускладнень. Особливо виникає складність з вибором засобу для лікування ДЗГЗ. Загальноприйнято пов'язувати мастопатію та мастодинію з синдромом гіперпролактинемії, але при поєднаній патології з доброякісними утвореннями в матці – гіперпролактинемія частіше за все є транзиторною і виникає вторинно, внаслідок гіперестрогенії. Це пояснюється тим, що естрогени активують експресію гена, відповідального за синтез пролактину, сенсибілізують лактотрофи до стимулюючого впливу інших пролактин-рилізинг факторів. Отже в цих випадках зростання вмісту пролактину є маркером гіпоталамо-гіпофізарних порушень і може виступати додатковим фактором агресії, оскільки пролактин в свою чергу стимулює синтез естрогенів і підвищує кількість естрогенових рецепторів в тканині молочної залози і матки [11].

Проведений раніше [1] аналіз літературних даних щодо ДПМ, на підставі якого було висловлено припущення, що виникнення патології в одному шарі матки може в низці випадків, через механізми автогуморальної дизрегуляції клітинного обміну провокувати розвиток інших гіперпластичних змін ендо- і міометрія та грудних залоз. Тому, обираючи метод терапії, слід ураховувати, що в патологічний процес залучені не окремі органи і тканини, а цілий організм, лікування якого потребує комплексного впливу відповідно до основних етіопатогенетичних механізмів виникнення і розвитку доброякісних процесів репродуктивної системи.

Преморбідний фон пацієнтів із ДПМ часто обтяжений хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів, в анамнезі – посилання на велике число штучних абортів, операції з приводу гінекологічних і екстрагенітальних захворювань, різні акушерські ускладнення [1]. Кожний із чинників є фоном розвитку хронічної гіпоксії тканин матки і може призвести до порушення функції гіпоталамо-гіпофізарних структур та появи перших клінічних ознак захворювання.

Пошук привів нас до селективних фітомолекул™, які сконцентровані в єдиний фітоблок, спрямований на покращання функціонування репродуктивної системи – негормональний комплексний фітопрепарат Тазалок™, до складу якого входять суміш лікарської рослинної сировини: корінь лабазника шестипелюсткового, свіжого кореня петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонка звичайного, квіток нагідок. На теперішній час Тазалок™ – єдиний фітопрепарат, який має офіційно зареєстровані показання міома матки, гіперплазія ендометрію та мастопатія, тобто є найбільш потенційним негормональним засобом лікування пацієнток з поєднаною дисгормональною патологією матки та молочних залоз. Флавоноїди лабазнику, льнянки, петрушки та селери, що входять до складу фітопрепарату Тазалок™ за своєю структурою подібні до ендогенного естрогену, але не виявляють естогеноподібної активності, вони мають здатність до вибіркового блокування естрогенових рецепторів та інактивації ферментів ароматазної системи, що стимують конверсію андростендіону й тестостерону в естрон, а далі – в 17-β естрадіол, тобто чинять природну антиестрогенну дію. Таким чином Тазалок™ призводить до нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги. Слід зазначити, що можливості «рослинних антиестрогенів» багатгранні і не обмежуються тільки впливом на гормонозалежні шляхи канцерогенезу, вони мають здатність ііндукувати та посилювати апоптоз, блокувати дію ростових факторів, пригінчувати ангіогенез [12,13]. Отже Тазалок™ виявляє виражену антипроліферативну дію у молочних залозах, матці та яєчниках, запобігає розвитку диспластичних процесів у цих тканинах. Селективні фітомолекули рослинного лікарського засобу Тазалок™ також володіють протипухлинною, протизапальною, резорбтивною, седативною дією, спазмолітичною дією.

Метою дослідження було оцінювання клінічної ефективності препарату Тазалок™ при поєднанні ДПМ та грудних залоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети на першому етапі дослідження було обстежено 137 жінок у віці від 19 до 56 років. З них з міомою матки – 43, внутрішнім ендометріозом – 45,

поєднанням міоми й ендометріозу матки – 49. Більшість обстежених (71,5%) перебували в ранньому репродуктивному віці (від 19 до 35 років), 28 пацієнток – в пізньому репродуктивному віці, 11 жінок – у віці старше 46 років. У пацієнток з міомою матки сонографічно було підтверджено наявність міоматозних вузлів розміром до 6 см у диаметрі , що не потребували оперативного втручання. На другому етапі, після проведеного обстеження нами були сформовані 2 групи пацієнток – у першу групу (основну) ввійшли 68 пацієнток, які отримували Тазалок™, по 40 крапель тричі на добу, протягом 3 міс. Другу групу (порівняння) склали 69 жінок, які отримували вітамінно-антиоксидантну терапію, відповідно до наказу МОЗ № 676 від 31.12.2004 року. Серед пацієнток, що увійшли до обох досліджуваних груп, 34 (24,8%) відмовилися від прийому гормональних препаратів для лікування основного захворювання, у 64 (46,7%) – відзначалася недотстатня ефективність проведеної раніше гормональної терапії, у 39 (28,5%) – зареєстровані протипоказання до прийому гормонів.

Комплекс досліджень, крім загальноприйнятого гінекологічного обстеження, містив пальпацію грудних залоз і регіонарних лімфовузлів з подальшим ультразвуковим скануванням і мамографією, консультативний огляд мамолога, який за необхідності призначав цитологічне дослідження секрету грудних залоз і проводив пункцію з цитологічним дослідженням пунктату.

Дослідження проводили на ультразвуковому діагностичному апараті «ESAOTE» з використанням датчика з робочою частотою 7,5 МГц. Здійснювали послідовне дослідження окремих ділянок грудної залози у напрямку від периферії до центру. При виявленні патологічної ділянки її локалізацію визначали стосовно циферблата годинника. Дослідження виконували в поздовжніх і поперечних перетинах на 4–8-й день менструального циклу. При виявленні патології грудних залоз дослідження здійснювали в динаміці через 6 міс після проведення курсу лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З супутніх екстрагенітальних захворювань в обстежених пацієнток виявлено: захворювання травного тракту у 60 (43,8%) пацієнток, патологію гепатобіліарної системи у 42 (30,7%) жінок, ожиріння відзначено у 37 (27%) пацієнток.

При вивченні становлення і характеру менструальної функції у 3 пацієнток – виявлено пізніше настання менархе (у 17–18 років), у 18 жінок менструації були нерегулярними, у 11 – рясними.

Скарги пацієнток в основному були зумовлені основним захворюванням з клінічними проявами у вигляді гіперполіменореї – у 41 (60,3%) пацієнтки основної групи та у 39 (56,5%) пацієнток групи порівняння , альгодисменореї – у 44 (64,7%) жінок першої групи та у 46 (66,7%) пацієнток другої групи та психовегетативних розладів. Практично кожна жінка, крім цього, відзначала почуття важкості і дискомфорт в ділянці грудних залоз у другу фазу менструального циклу (частіше в області лівої грудної залози). На виділення з грудних залоз скаржилися 4 пацієнтки з міомою матки, 6 із внутрішнім ендометріозом і 9 пацієнток з поєднанням міоми й ендометріозу матки. В одному випадку при поєднанні міоми й ендометріозу матки характер виділень був кров'янистий. Патологія грудних залоз, яка виявлена в обстежених жінок, наведена в табл. 1.

Насамперед, проведений аналіз не виявив будь-якої закономірності між патологією матки та патологією грудної залози. Але відзначено досить високий відсоток жінок із ДПМ, що мають доброякісні захворювання грудних залоз (ДЗГЗ). Досить часто доброякісні процеси в матці поєднались з дифузними (69,3%) та вузловими (10,9%) формами змін грудних залоз. Крім того, значно частіше патологію грудної залози виявляли в разі поєднання міоми й ендометріозу матки.

Ультразвукова картина грудної залози була різною залежно не тільки від патології матки, але й від віку жінок. У пацієнток репродуктивного віку поряд зі збільшенням об'єму жирової тканини ехогенність залозистої тканини була посиленою, а в жінок більш старшого віку в зв'язку з атрофією залозистої тканини і заміни її на жирову тканину, велика частина залози була представлена зоною низької ехогенності, що переривається ехогенними тяжами, представленими сполучною й залишками залозистої тканини. Ультразвукова картина дифузно змінених грудних залоз (95 пацієнток) залежно від типу проліферативних процесів була різноманітною: у 17% пацієнток переважав фіброзний, у 18,1% – кістозний, у 23,1% – залозистий компонент, а в 41,8% пацієнток відзначені гіперпластичні зміни всіх трьох видів компонентів строми.

При вивченні результатів цитологічного дослідження виділень з грудних залоз у 45% випадків виявлено наявність молозивних клітин, у 72% – макрофагів, у 19% – клітин, що проліферують, лусочок плоского епітелію в 27% спостережень і в 4 випадках клітин, характерних для внутрішньопротокової папіломи.

У зв'язку з тісним взаємозв'язком симптомокомплексу ураження гіпоталамуса та дисгормональних новоутворень матки серед обстежених жінок були виявлені вегетативні порушення: підвищення сальності шкіри, гіпергідроз, пітливість, тахікардія, коливання артеріального тиску. Зазначені симптоми відзначені у значного числа пацієнток з міомою матки – 29 (21,2%), ендометріозом матки – 45 (35,8%), при поєднанні міоми й ендометріозу матки – 49 (35,8%).

У багатьох пацієнток порушується сон, але більше на безсоння страждають хворі з поєднанням міоми й ендометріозу матки – 27,5%. Сон не дає їм відчуття відпочинку і припливу сил. Серед усіх хворих з ДПМ часті скарги на головний біль – тупий, тривалий, давлячий («каска неврастеніка»). Особливо біль виражений при ендометріозі (37,9%) і в разі поєднання його з міомою матки (35,3%). Деякі хворі поряд із коливання-

Таблиця 1

Патологія грудних залоз у хворих з ДПМ

Патологія грудних залоз	Групи хворих				
	М	В Е	М+Е	Усього	
	n=43	n=45	n=49	n=137	%
Фіброзно-кістозна мастопатія	29	31	35	95	69,3
Фіброаденома	6	2	5	13	9,4
Кісти грудних залоз	3	6	1	10	7,3
Вузлова мастопатія	4	5	6	15	10,9
Внутрішньопротокова папілома	1	1	2	4	2,9

М – міома матки, ВЕ – внутрішній ендометріоз, М+Е – поєднання міоми й ендометріозу матки.

Таблиця 2

Стан психоемоційної сфери в жінок з ДПМ та грудних залоз у процесі лікування препаратом Тазалок™

Симптоми	Групи хворих			
	Основна група, n=68		Група порівняння, n=69	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Коливання настрою	15	8	16	14
Дратівливість	18	10	19	15
Емоційна лабільність	21	11	20	17
Схильність до депресій	17	8	19	17
Зниження працездатності	27	20	25	21
Безсоння	21	7	21	18
Сонливість	25	7	27	20
Зниження пам'яті	19	10	21	18
Ослаблена увага	22	10	21	17
Підвищення сальності шкіри	15	5	16	12
Гіпергідроз	11	4	12	10
Тахікардія	17	5	17	12
Брадикардія	11	5	10	8
Коливання артеріального тиску АТ	39	17	41	32
Головний біль	41	19	45	35

ми настрою відзначають зниження працездатності, сонливість, ослаблену увагу, зниження пам'яті. Багато хто з них фіксований на хворобливих і неприємних відчуттях внизу живота, звертаються до різних лікарів, вважають себе важкохворими, іноді заперечують будь-яке медикаментозне лікування і лікуються самостійно травами. Чим довше хвора лікується, тим більше виражені в неї ці симптоми.

Тривалий доброякісний процес у матці створює умови для травматизації психоемоційної сфери, що підтримує перебіг неврастенічного синдрому. При цьому відзначається коливання настрою (частіше при поєднанні міоми й ендометріозу матки – 37,3%), дратівливість – 34,7%. Багато пацієнток відзначають невиправдану афективність на тлі швидкої стомлюваності і зниження працездатності.

Усе викладене вище стало підґрунтям для розвитку мастодинії майже у кожної жінки з ДПМ і грудних залоз – 133 пацієнтки (97,1%).

Користуючись нормативними документами [6], нами були запропоновані лікувально-профілактичні заходи, і як було раніше зазначено, пацієнтки були поділені на групи. Жінки основної групи протягом 3 міс вживали Тазалок™, ефективність якого оцінювали через 3 міс. Слід зазначити, що велика кількість пацієнток, які позитивно оцінили ефективність фітокомплексу Тазалок™, продовжили його вживання до 4–6 міс. Ефективність проведеного лікування наведена в табл. 2.

Наведені дані свідчать, що Тазалок™ викликає часткову регресію багатьох симптомів, як для лікування основного захворювання, так і для молочної залози, а також особливо відзначається його ефективність відносно нормалізації сну, працездатності, стабілізації емоцій, зменшенні дратівливості, нормалізації показників гемодинамики. В основній групі лікування препаратом Тазалок™ було ефективним у 45,8% стосовно психоемоційної сфери у порівнянні з пацієнтками другої групи, де цей показник склав 19,4%. Усе це свідчить про значення преморбідних психовегетативних порушень у формуванні і перебігу неврастенічних порушень у хворих з ДПМ і необхідність застосування полікомпонентних патогенетичних препаратів таких, як Тазалок™.

Основні результати вивчення клінічного ефекту препарату Тазалок™ на перебіг ДЗГЗ наведені в табл. 3. Нами оцінена регресія патологічних станів або симптомів ДЗГЗ. Тазалок™ позитивно впливає на прояви патологічних симптомів ДЗГЗ у 85,3% (58 із 68) випадках, проявляє найбільшу ефективність при мастодинії та фіброзно-кістозній мастопатії. За даними УЗД значно зменшувались розміри кіст та відбувалось їх розсмоктування, а ті капсули, що залишалися втрачали контур за рахунок пом'якшення, що виявлялось пальпаторно. В одному випадку не відбулося зменшення кісти, тому була проведена пункційна біопсія, цитологічне дослідження пунктату, а в подальшому з метою розсмоктування капсули пацієнтка отри-

Таблиця 3

Вплив препарату Тазалок на перебіг дисгормональних захворювань грудних залоз

ДЗГЗ	Групи хворих			
	Основна група, n=68		Група порівняння, n=69	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Мастодинія	67	1	66	4
Виділення з грудних залоз	10	1	9	5
Фіброзно-кістозна мастопатія	48	3	47	34
Фіброаденома	7	4	6	5
Кісти грудних залоз	5	1	5	4
Вузлова мастопатія	8	2	7	7

Таблиця 4

Динаміка змін порушень менструальної функції на фоні лікування фітокомплексом Тазалок™

Порушення менструальної функції	Основна група, n=68		Група порівняння, n=69	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Гіперполіменорея	41	8	39	24
Альгодисменорея	44	5	46	32

мувала Тазалок™. Препарат Тазалок™ сприяв зменшенню щільності залозистого та фіброзного компонента, а також зменшував набряк та щільність патологічних вогнищ. Лікування в групі порівняння з застосуванням вітамінно-антиоксидантної терапії дало позитивний ефект лише в 27,5% (19 із 69) випадках.

Також оцінено перебіг основних патологічних станів матки на тлі застосування препарату Тазалок™. Слід зазначити, що за період дослідження не відбувалося росту лейоматозних вузлів або прогресування вогнищ ендометріозу, загострення хронічних вогнищ запалення. У 65 (95,6%) пацієнток основної групи при сонографії матки спостерігалася тенденція до зменшення (на 5-10%, p> 0,05) розмірів міоматозних вузлів, об'єму матки та товшини стінки з аденоміозом. Отримані результати свідчать про достовірну наявність антипроліферативної дії фітокомплексу Тазалок™ та потребує більш докладного вивчення із застосуванням іммуногістохімічної діагностики. У групі порівняння позитивна динаміка та стабілізація росту у міометрії зафіксована лише 15 (21,7%) пацієнток, що потребувало призначення додаткових схем органозберігаючого лікування гіперпластичних процесів у матці. До кінця лікування пацієнтки основної групи відзначили зменшення рясності і тривалості менструацій у 33 (48,5%) пацієнток, на хворобливість менструацій зазначали лише 5 (7,4%) жінок, в групі порівняння – 15 (21,7%) і 32 (69,6%) відповідно (табл. 4). Усе наведене вище доводить ефективність впливу фітокомплексу Тазалок™ на патологічний стан грудних залоз та матки, можливість проведення повного обстеження жінок, запобігання небажаним оперативним втручанням.

Побічних дій препарату не виявлено. Але відзначено, що застосування не кип'яченої або газованої води для розчину препарату спричинює тимчасові диспепсичні явища.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що в хворих з ДПМ у поєднанні з ДЗГЗ є значні порушення в психоемоційній сфері, клінічна картина яких складається з різноманітних скарг хворих, зміни їх поведінки, вегетативно-судинних розладів. Вираженість симптомів у більшості спостережень відповідає тривалості та важкості захворювання. Поєднання патології матки та грудних залоз завжди викликає напруження всіх ланок нейроендокринної регуляції репродуктивної системи, спонукає жінку до негайних, інколи необґрунтованих, гормональних або операційних втручань. Тому на захист репродуктивної системи приходить безпечний ефективний негормональний препарат. «Інновація, на думку Т. Тідда, Д. Бессанта і К. Павітта, – це процес перетворення можливостей на нові ідеї, які широко впроваджуються в практику» [7]. На нашу думку, використання негормональних препаратів у лікуванні гормонально-залежних захворювань – це не тільки процес перетворення можливостей на нові ідеї, а й, навпаки, впровадження ідей з урахуванням можливостей.

Застосування в комплексній терапії ДПМ в поєднанні з ДЗГЗ комплексу фітомолекул Тазалок™ виявилось ефективним у більшості пацієнток, а в деяких випадках майже стовідсотково, що дозволяє рекомендувати його до застосування в комплексній терапії при ДПМ в поєднанні з ДЗГЗ, не лише як фітомаммопротектора, а й як ефективного засобу антипроліферативної терапії при доброякісних процесах в матці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сімрок В.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікувальної тактики при поєднаних доброякісних процесах матки: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Луганськ, 2000. – 341 с.
2. Круглова М.Л. Прогнозирование и ранняя діагностика доброкачественных заболеваний молочних желез у женщин с гинекологической патологией: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 – акушерство и гинекология. – Иваново, 2005. – 189 с.
3. Сурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 – акушерство и гинекология. – М., 1993. – 52 с.
4. Уварова Е.В. Сочетанная доброкачественная патология эндометрия и миометрия у больных репродуктивного возраста: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 – акушерство и гинекология. – М., 1993. – 37 с.
5. Сидоренко Л.Н. Мастопатия: Психосоматические аспекты. – Л.: Медицина. – 1991. – 264 с.
6. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». – Клінічний протокол. – К., 2004.
7. Антонюк Л.Л. Інновації: теорія, механізм розробки та комерціалізації / Антонюк Л.Л., Поручник А.М., Савчук В.С. – Монографія. – К.: КНЕУ, 2003. – 394 с.
8. Габуния М.С., Братик А.В., Мишнева О.И. Состояние молочных желез у больных генитальным эндометриозом и миомой матки при лечении антагонистами гонадотропинов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – №3. – С. 76-79.
9. Ильин, А. Б. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин: метод. рек. / А. Б. Ильин, Ю. В. Цвелев, В. Г. Абашин. – СПб., 2005. – С. 78–84.
10. Гуриев Т.Д., Сидорова И.С., Унанян А.Л.Сочетание миомы матки и аденомиоза. Гуриев Т.Д., Сидорова И.С., Унанян А.Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза. – М.: ООО «МИА», 2012. – С. 256
11.Горин В.С., Емельянова О.В., Резниченко Е.В, Портнова А.В. Принципы лечения мастопатии. Сибирский медицинский журнал, 2008, №8 – С.9-14.
12. Rice S., Whittehead S.A. Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors Endocr.-relat. Cancer. 2006, V.13, p.995-1015.
13.Sarcar F.H.,Adsule S.,Padhye S. et al. The role of genistein and synthetic derivatives of isoflavone in cancer prevention and therapy. Mini Rev. Med. Chem. 2006, V.6,p.401-407.

Вагітність і порушення функції щитоподібної залози

В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, Н.С. Вереснюк
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті висвітлено актуальну проблему сучасної медицини – гіпофункцію щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку, її вплив на перебіг вагітності, стан плода та новонародженого. Представлені принципи менеджменту жінок із субклінічним і маніфестним гіпотиреозом, принципи діагностики та диференційованого призначення замісної терапії тиреоїдними гормонами на основі зарубіжних клінічних настанов 2011–2012.
***Ключові слова**: гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит, вагітність, левотироксин, йодна профілактика.*

Серед усіх захворювань ендокринної системи патологія щитоподібної залози (ЩЗ) є найбільш поширеною. За даними ВООЗ понад 1 млрд людей проживають у регіонах з йодним дефіцитом, до яких належить практично вся територія України, а 30% населення світу мають йоддефіцитні захворювання. Йод є необхідним компонентом тиреоїдних гормонів. Недостатність надходження йоду в організм призводить до розгортання ланцюга послідовних пристосувальних процесів, спрямованих на підтримання нормального синтезу і секреції гормонів ЩЗ. Якщо дефіцит цих гормонів зберігається досить довго, то відбувається розлад механізмів адаптації з подальшим розвитком йоддефіцитних захворювань [13]. Водночас зростає число автоімунних тиреопатій, особливо у жінок фертильного віку [3, 6].

Вагітність є найбільш потужним чинником, що визначає спроможність потенціалу ЩЗ, яка має забезпечити сприятливий перебіг гестаційного процесу, народження здорової дитини та її подальший інтелектуальний розвиток. Тому на сьогоднішній день вагітність розглядається як фізіологічний стрес-тест для ЩЗ [13, 17]. Усі механізми стимуляції ЩЗ під час вагітності носять фізіологічний характер, забезпечуючи адаптацію ендокринної системи жінки до вагітності. Продукція тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3) збільшується на 50%, як і щоденна потреба в йоді. У жінок, які мають дефіцит надходження йоду, ці фізіологічні зміни можуть призвести до розвитку гіпотиреозу на пізніх термінах вагітності, незважаючи на нормальну функцію ЩЗ у I триместрі гестації. Низка фізіологічних процесів, що відбуваються під час вагітності, впливає на обмін гормонів ЩЗ: підвищення концентрації білків, що зв'язують гормони ЩЗ у відповідь на підвищення рівня естрогенів уже на ранніх термінах вагітності; зростання рівня хоріонічного гонадотропіну, структурно подібного до тиреотропіну, який зв'язується з рецепторами до тиреотропного гормону (ТТГ) і набуває власної тиреотропної активності (при цьому відбувається супресія виділення ТТГ і підвищення концентрації Т3 і Т4 у сироватці вище референтних для популяції показників); підвищене виділення йоду із сечею у зв'язку зі збільшенням клубочкової фільтрації під час вагітності [1]. Застосування класичних референтних меж для ТТГ (від 0,4 до 4,0 мМО/л) може призвести до неправильної трактовки стану функції ЩЗ у вагітної [21]. Рівень ТТГ протягом вагітності під впливом хоріонічного гонадотропіну знижується нижче референтного інтервалу для загальної популяції, відповідно в нормі у I триместрі гестації рівень ТТГ у сироватці крові становить від 0,1 до 2,5 мМО/л, у II – від 0,2 до 3,0 мМО/л, в III – від 0,3 до 3,0 мМО/л [5, 19, 20].

Об'єм ЩЗ у жінок, що проживають на йод-забезпечених територіях, фізіологічно збільшується на 10%, тоді як у регіонах йодного дефіциту до кінця вагітності він може зрости на 20–40%, в подальшому у 20% жінок стійко утримується дифузна гіперплазія ЩЗ з порушенням функції, серед яких все більшу увагу привертає гіпотиреоз – клінічний синдром, зумовлений гіпофункцією ЩЗ і зниженим рівнем тиреоїдних гормонів [13].

Гіпотиреоз є досить поширеною патологією і зустрічається у 19 з 1000 жінок. Поширеність гіпотиреозу під час вагітності оцінюють як 0,3–0,5% для симптомного гіпотиреозу (СГ) і 2–3% для субклінічного гіпотиреозу (СКГ). Під СКГ розуміють ізольоване підвищення рівня ТТГ при нормальному рівні вільного Т4, під СГ (маніфестним) – поєднання підвищеного рівня ТТГ зі зниженням рівня вільного Т4 [4, 6, 19].

Тиреоїдні антитіла виявляють у 5–15% жінок дітородного віку, а хронічний автоімунний тиреоїдит є основною причиною гіпотиреозу під час вагітності [1, 10]. Незважаючи на значну поширеність, верифікація діагнозу гіпотиреозу часто є відтермінованою у часі від справжнього моменту початку захворювання. Це частково зумовлено тим, що гіпотиреозу притаманні стерті, неспецифічні симптоми, які розцінюють спочатку як результат перевтоми або інших захворювань. При гіпотиреозі в організмі сповільнюються всі процеси. Клінічно це проявляється постійною мерзлякуватістю, загальною слабкістю, відчуттям втоми, навіть уранці, зниженням працездатності, сонливістю. Разом із фізичною загальмованістю у хворих спостерігається й загальмованість розумова, зниження уваги та інтелекту. Можуть відзначатися судомні скорочення м'язів, біль у суглобах, збільшення маси тіла, брадикардія та зниження частоти дихання, сухість шкірних покривів, випадіння волосся. Уповільнення процесів травлення призводить до закрепів. Іншою ознакою гіпотиреозу може бути схильність до частих респіраторних вірусних інфекцій, що зумовлено відсутністю стимулювального впливу тиреоїдних гормонів на імунну систему [3, 16].

Взаємозв'язок функції ЩЗ зі станом гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи проявляється розладами менструальної функції, розвитком гіперпролактинемії, ановуляцією та неповноцінністю лютеїнової фази циклу, що зумовлює безпліддя, хоча не виключена і можливість зачаття [2, 4, 16]. Якщо жінка з гіпотиреозом вагітніє і вагітність прогресує, зростає ризик ранніх і пізніх акушерських ускладнень, зокрема самовільного викидня, анемії, гестаційної гіпертензії, відшарування плаценти і післяпологових кровотеч. Окрім того, нелікований СГ у матері асоціюється з несприятливими наслідками для плода, у тому числі з передчасними пологами, малою масою тіла при народженні і респіраторним дистрес-синдромом. Хоч і рідше, ніж при СГ, аналогічні ускладнення мають місце й у жінок із СКГ. У ряді досліджень, виконаних у останні роки, повідомляється про удвічі більшу частоту передчасних пологів у жінок із субклінічним гіпотиреозом [6, 8, 11, 17]. Водночас у жінок із тиреоїдними антитілами, які отримували протягом вагітності тироксин, порівняно з жінками з наявністю тиреоїдних антитіл, що не отримували такого лікування і в яких виявляли СКГ із прогресуванням вагітності, частота передчасних пологів суттєво зменшувалась [9].

Гормони ЩЗ є важливим чинником, який забезпечує нормальний розвиток мозку плода у внутрішньоутробний період, при цьому стан матері більш несприятливо впливає на формування і функціонування центральних структур мозку плода, ніж уроджений гіпотиреоз, зумовлений порушенням закладки та функціонування ЩЗ самого плода. Закладка ЩЗ у плода відбувається на 4–5-у тижні внутрішньоутробного розвитку, з 12-го тижня його ЩЗ набуває здатності накопичувати йод та синтезувати тиреоїдні гормони, а на 16–17-у тижні вагітності вона є повністю сформована і активно функціонує. У другій половині вагітності у разі формування вродженого гіпотиреозу за відсутності патології ЩЗ у матері нестача тиреоїдних гормонів плода компенсується інтенсифікацією трансплацентарного переходу материнського тироксину. Після пологів вчасно виявлений уроджений гіпотиреоз легко піддається корекції за допомогою замісної терапії, а враховуючи, що процеси мієлінізації в головному мозку відбуваються ще протягом року після народження, порушення розумової діяльності у дітей розвиватися не буде [1, 12]. Однак при материнському недіагностованому і нелікованому гіпотиреозі формування мозку плода з перших тижнів вагітності буде відбуватися в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів [14]. Результати низки рандомізованих світових досліджень свідчать, що навіть незначна зміна рівня тиреоїдних гормонів у крові при СКГ зумовлює зростання частоти ускладнень вагітності і несе виражену загрозу для плода і новонародженого [12, 20]. Ступінь недостатності функції ЩЗ суттєво коливається залежно від часу її появи (I триместр або пізніше), тяжкості (СКГ чи клінічно виражений гіпотиреоз), прогресування тяжкості зі збільшенням терміну вагітності (залежно від причини), адекватності лікування. Відповідно, уявити вплив цих різних клінічних проявів гіпотиреозу матері на потомство як цілісну картину достатньо складно, проте результати всіх досліджень свідчать, що ризик розладів нервово-психічного розвитку, нижче число балів IQ та гірша здатність навчатися в школі суттєво вищі у дітей, народжених від матерів з гіпотиреозом [12].

У проспективному популяційному дослідженні за участю 9471 вагітної у США, у якому визначали рівень ТТГ у II триместрі, гіпотиреоз діагностували у 2,2% випадків, а автоімунний тиреоїдит у 55% жінок із СКГ та у понад 80% жінок із СГ [15]. У інших дослідженнях встановлено, що на момент настання вагітності компенсація порушень функцій ЩЗ має місце у 46%, субкомпенсація – у 37%, декомпенсація – у 16% жінок [15, 17].

Автоімунний тиреоїдит є причиною приблизно 70–80% всіх випадків первинного гіпотиреозу. Поширеність автоімунного тиреоїдиту оцінити важко, оскільки в еутиреоїдній фазі він практично не має виражених клінічних ознак, однак поширеність як носійства антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), так і гіпотиреозу в результаті автоімунного тиреоїдиту, приблизно у 10 разів вища у жінок в порівнянні з чоловіками [10]. Еутиреоїдна фаза може тривати багато років чи десятиліть, чи навіть протягом усього життя. У разі прогресування процесу, а саме поступового посилення лімфоцитарної інфільтрації ЩЗ і деструкції її фолікулярного епітелію, число клітин, що продукують тиреоїдні гормони, зменшується. У цих умовах, щоб забезпечити організм достатньою кількістю тиреоїдних гормонів, підвищується продукція ТТГ, який гіперстимулює ЩЗ, за рахунок чого протягом невизначеного часу організму вдається зберігати продукцію Т4 на нормальному рівні (фаза СКГ). У подальшому число функціонуючих тироцитів зменшується нижче критичного рівня, концентрація Т4 у крові знижується і маніфестує гіпотиреоз (фаза маніфестного гіпотиреозу) [1]. При автоімунному тиреоїдиті додаткова стимуляція ЩЗ, яка відбувається під час вагітності, не досягає своєї мети і, як в ситуації з йодним дефіцитом, не відбувається підвищення продукції тиреоїдних гормонів, які необхідні для адекватного розвитку плода в першій половині вагітності. Більше того, гіперстимуляція ЩЗ при автоімунному тиреоїдиті може призвести до маніфестації гіпотиреозу на фоні вагітності [15, 17].

Клінічна діагностика гіпотиреозу під час вагітності недостовірна, оскільки і при нормальному її перебігу частими є скарги жінок на мерзлякуватість, відчуття холоду, дратівливість, пригнічений настрій, випадіння волосся. Для діагностики принципове значення має дослідження рівня ТТГ; тиреоїдних гормонів, в першу чергу вільного тироксину (fT4) та АТ-ТПО (ферменту клітин ЩЗ, який бере участь у синтезі тиреоїдних гормонів) у сироватці крові [1, 10, 18].

У нормі у сироватці крові рівень АТ-ТПО у жінок репродуктивного віку не перевищує 35 ОД/мл. Нормальні рівні загального Т4 у сироватці під час вагітності коливаються під впливом швидкого зростання рівня білка, який зв'язує Т4 (T4-binding globulin). Отже, референсний популяційний рівень загального Т4 для жінок репродуктивного віку (50–150 нмоль/л) треба адаптувати для II і III триместру, помноживши його на 1.5. Референтні норми, які подають більшість виробників наборів для визначення fT4, встановлено із застосуванням сукупних даних дослідження сироватки здорових невагітних осіб. Такі норми не підходять для вагітності, оскільки на рівні fT4 впливають зміни за рахунок TBG та альбуміну. Рівень fT4 у невагітних коливається від 9,0 до 22,0 пмоль/л, у I триместрі вагітності його рівень зростає до 10,3–24,5 пмоль/л, коливаючись до кінця вагітності у межах від 8,2 до 24,7 пмоль/л, а рівень вільного трийодтироніну (fT3) в нормі перебуває в межах 2,6–5,7 пмоль/л [5, 10, 19].

У ряді досліджень повідомляється, що 2–3% імовірно здорових невагітних дітородного віку мають підвищений рівень ТТГ [5, 21]. Однак після уточнення функції ЩЗ, 0,3–0,5% з них будуть віднесені до групи маніфестного гіпотиреозу, а 2–2,5% будуть мати СКГ. Враховуючи, що дані отримані у США, – країні порівняно забезпеченої йодом, слід очікувати, що цей відсоток буде вище в регіонах з йодним дефіцитом.

Компенсований гіпотиреоз не є протипоказанням для планування вагітності. Переважна більшість жінок з патологією ЩЗ після проведення відповідного лікування може планувати вагітність, яка при адекватному контролі не буде асоціюватися зі значним підвищенням ризику акушерсько-гінекологічних ускладнень і розвитку патології плода. У зв'язку з тим, що носійство АТ-ТПО не має клінічних проявів, необхідно проводити скринінг до 12 тиж вагітності. Жінки з некомпенсованим гіпотиреозом в результаті автоімунного тиреоїдиту можуть планувати вагітність після досягнення еутиреозу на тлі замісної терапії тиреоїдними гормонами. Єдиним методом лікування гіпотиреозу є замісна терапія тиреоїдними гормонами [1, 9, 10, 18]. На сьогодні в Україні наявні декілька лікарських форм левотироксину, проте єдиним препаратом, що не містить лактози (принципова умова для вживання пацієнтами з її непереносимістю), є L-тироксин фірми Berlin-Chemie (Німеччина).

Під час вагітності підвищується потреба в L-тироксині і його доза повинна бути збільшена. Про необхідність цього жінка повинна знати заздалегідь. Поза вагітністю звичайна доза замісної терапії левотироксином становить 50–100 мкг/добу. Адекватній компенсації гіпотиреозу відповідає підтримання рівня ТТГ в межах 0,4–2,5 мОД/л. Якщо жінка з компенсованим гіпотиреозом планує вагітність, дозу левотироксину необхідно збільшити відразу після її настання на 50 мкг. Надалі контроль адекватності терапії здійснюється за рівнями ТТГ і fT4, які необхідно досліджувати кожні 8–10 тиж. Мета терапії – підтримка низько-нормального рівня ТТГ (<2,5 мМО/л) і високонормального рівня fT4

(24 пмоль/л). Якщо у I триместрі вагітності після збільшення дози L-тироксину відбувається деяке пригнічення рівня ТТГ, дозу препарату зменшувати не слід, оскільки ТТГ і в нормі у першій половині вагітності знижений у 20% жінок. Збільшення дози тироксину на 50 мкг не несе ніякого ризику передозування, але надійно запобігає гіпотироксинемії у плода. Зазвичай повторного збільшення дози препарату не потрібно, і вся вагітність перебігає на тлі застосування 150–200 мкг / добу левотироксину [9, 18].

Левотироксин вживають щодня вранці за 30 хв до їжі. Якщо у жінок має місце виражене блювання, то вживання препарату слід перенести на більш пізні години. Якщо поза вагітністю питання щодо доцільності замісної терапії при СКГ залишається дискусійним, то під час вагітності однозначно показана замісна терапія. Підходи до лікування маніфестного гіпотиреозу та СКГ під час вагітності не відрізняються. При гіпотиреозі, вперше виявленому під час вагітності, пацієнткам відразу призначають повну замісну дозу левотироксину без її поступового підвищення, яке прийнято при терапії гіпотиреозу поза вагітністю [10, 18]. Якщо ТТГ у жінок з АТ-ТПО становить менше 2,5 мМО/л, призначення левотироксину не показано – стадія еутиреозу. ТТГ більше 2,5 мМО/л на ранніх термінах вагітності у жінок з АТ-ТПО свідчить про зниження функціональних резервів ЩЗ і ризик розвитку СКГ – показано лікування левотироксином. ТТГ на ранніх термінах понад 4 мМО/л незалежно від наявності або відсутності антитіл свідчить про гіпотиреоз, у зв'язку із чим показана замісна гормонотерапія [1, 10].

Проблема ведення вагітних з патологією ЩЗ залишається актуальною, незважаючи на те, що в останні 15 років експертами з вивчення тиреоїдної патології напрацьовано низку клінічних рекомендацій. Однак більшість акушерів-гінекологів недостатньо обізнані з даними матеріалами, що зумовлює необхідність скороченого викладу останніх напрацювань у статті.

Нові дані щодо результатів лікування захворювань ЩЗ для матері, плода і майбутнього інтелекту ще ненародженої дитини, отримані в ході нещодавно завершених проспективних рандомізованих досліджень, обґрунтували оновлення Американською тиреоїдною асоціацією (American Thyroid Association, ATA) у 2011 році клінічних рекомендацій з діагностики та лікування захворювань ЩЗ під час вагітності і у післяпологовий період [20]. У 2012 році опубліковано нове керівництво, розроблене міжнародними експертами Асоціації Ендокринологів (Endocrine Society) (Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Society Clinical Practice Guideline, 2012) «Менеджмент тиреоїдної дисфункції протягом вагітності і післяпологового періоду» [10]. Попри надзвичайну подібність рекомендацій, представлених у даних керівництвах, існують і певні розбіжності (зокрема, щодо необхідності скринінгу вагітних; лікування жінок із СКГ за відсутності антитіл та ТТГ нижче 10,0 мМО/л), які можуть суттєво впливати на практичну діяльність фахівців, що мають забезпечувати ефективний антенатальний догляд вагітним.

Усі представлені в останньому керівництві рекомендації базуються на певному рівні доказовості відповідно до засад Американської комісії з розроблення превентивних заходів (United States Preventive Services Task Force, USPSTF) і представляють узгоджений консенсус великих груп експертів:

Рівень А. USPSTF рекомендує застосовувати в клінічній практиці, оскільки ця рекомендація поліпшить важливі показники та наслідки з боку здоров'я пацієнта, при цьому користь від застосування цієї рекомендації істотно перевищує можливу шкоду. Рівень В. USPSTF рекомендує застосовувати в клінічній практиці, оскільки ця рекомендація поліпшить важливі показники та наслідки з боку здоров'я пацієнта, при цьому користь від застосування цієї рекомендації перевищує можливий ризик.

Рівень С. USPSTF не дає рекомендації «проти» рутинного застосування, оскільки знаходить задовільні докази того, що ця рекомендація може поліпшити важливі показники та наслідки з боку здоров'я пацієнта, однак співвідношення між користю та можливою шкодою занадто хитке, щоб виробити загальну рекомендацію.

Рівень D. USPSTF не рекомендує застосовувати у пацієнтів без клінічних проявів, оскільки ця рекомендація неефективна, або шкода від неї перевищує користь.

Рівень I. USPSTF не рекомендує, однак і не заперечує їх застосування, оскільки дані про ефективність або відсутні, або суперечливі, а баланс між користю та шкодою не може бути визначений [10].

З огляду на доступні наукові публікації, рекомендації Асоціації Ендокринологів (Endocrine Society) (Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2012) і з урахуванням власного досвіду ведення жінок з патологією ЩЗ під час вагітності, принципи ведення пацієнток з гіпотиреозом на етапі преконцепції та під час вагітності можна представити таким чином:

1. Скринінг дисфункції ЩЗ у здорових жінок до та під час вагітності не рекомендується (USPSTF рекомендація рівня I). Тим не менш лікарі, що опікуються жінками дітородного віку, які мають репродуктивні плани, повинні визначати осіб «високого ризику» патології ЩЗ з метою подальшого обстеження, базуючись на соматичному та акушерсько-гінекологічному анамнезі, даних медичної документації, об'єктивного або лабораторного обстеження.

Пацієнтки «високого ризику», яким у разі планування або настання вагітності рекомендується визначення функції ЩЗ

Жінки у віці старше 30 років

Жінки із сімейним анамнезом захворювань ЩЗ або гіпотиреозу

Жінки із дифузною гіперплазією ЩЗ

Жінки з антитілами до тиропероксидази

Жінки із симптомами або клінічними проявами гіпофункції ЩЗ

Жінки з цукровим діабетом I типу або іншими автоімунними захворюваннями

Жінки з безпліддям

Жінки з попередньою історією викиднів і передчасних пологів

Жінки з попередніми оперативними втручаннями на ЩЗ або після променевої терапії

Жінки, у яких раніше діагностовано автоімунний тиреоїдит

Жінки, що отримують терапію левотироксином

Жінки, що постійно проживають в йоддефіцитному регіоні

2. Зазначеним категоріям пацієнток рекомендується пренатальне дослідження рівня ТТГ у сироватці крові. Якщо він є вищим за 2,5 мМО/л, рекомендується його підтвердження повторним аналізом. При рівні ТТГ вище 2,5 мМО /л, рекомендується преконцепційне лікування левотироксином до досягнення рівня ТТГ менше 2,5 мМО/л. Лікування може бути припинено у разі ненастання вагітності (USPSTF рекомендація рівня I).

3. У всіх жінок із установленою дисфункцією ЩЗ, які вживають левотироксин і планують вагітність, має бути перевірений рівень ТТГ до вагітності (USPSTF рекомендація рівня В).

4. Якщо гіпотиреоз був діагностований до вагітності, рекомендується лікування левотироксином для досягнення до вагітності рівня ТТГ, який не перевищує 2,5 мМО/л (USPSTF рекомендація рівня С).

5. Усі жінки, які отримують левотироксин, повинні бути поінформовані пренатально щодо необхідності збільшення дози левотироксину після зачаття, а також щодо необхідності звернення до лікаря одразу після пропущеного менструального циклу або підозри на вагітність для перевірки рівня сироваткового ТТГ і збільшення дози левотироксину на 30% (USPSTF рекомендація рівня В).

6. Загальний скринінг на наявність анти-ТПО-антитіл або до, або під час вагітності не рекомендується (USPSTF рекомендація рівня С).

7. Жінки з підвищеним рівнем анти-ТПО антитіл мають підвищений ризик невиношування вагітності, передчасних пологів, прогресування гіпотиреозу, післяпологового тиреоїдиту. Цій категорії жінок показано визначення рівня ТТГ до вагітності, під час I і II триместрів вагітності (USPSTF рекомендації рівня С).

8. Скринінг усіх вагітних на рівень ТТГ є доцільним до 9-го тижня вагітності або під час їх першого візиту (USPSTF рекомендація рівня С).

9. При вперше виявленому під час вагітності рівні ТТГ понад 2,5 мМО/л (у I триместрі) або більше 3,0 мМО/л у II триместрі має бути призначена терапія левотироксином у розрахунковій добовій дозі препарату 2,3 мкг/кг на добу (USPSTF рекомендація рівня А).

10. Після пологів дозу левотироксину натрію слід повернути до такої до вагітності. Додаткове дослідження рівня ТТГ необхідно провести приблизно через 6 тиж після пологів (USPSTF рекомендація рівня В). Тим не менш, сучасні дослідження свідчать, що 50% жінок з хронічним автоімунним тиреоїдитом доводиться вживати більш високу дозу левотироксину натрію після вагітності по відношенню до дози до гестації, що, мабуть, пов'язано із загостренням автоімунної тиреоїдної дисфункції після пологів (післяпологовим тиреоїдитом).

На завершення необхідно додати декілька нотаток щодо йодної профілактики у жінок з гіпофункцією ЩЗ. Йодну профілактику слід призначати на етапі прегравідарної підготовки і продовжувати під час вагітності та у період лактації у вигляді препаратів калію йодиду (наприклад, Йодомарину) у дозі 200 мкг/добу. Носійство АТ-ТПО, а також автоімунний тиреоїдит не є протипоказаннями для йодної профілактики, хоча і вимагають динамічного контролю функції ЩЗ протягом вагітності в середньому один раз на триместр. Харчові та біологічно активні добавки не можна призначати або рекомендувати вагітним з метою індивідуальної йодної профілактики. Якщо жінка отримувала терапію левотироксином до вагітності, то з метою індивідуальної йодної профілактики їй також необхідно призначати 200 мкг йоду на добу. Єдиним протипоказанням для призначення індивідуальної йодної профілактики під час вагітності, крім непереносимості йоду, є дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса, автоімунний тиреотоксикоз) [7, 10, 18].

Беременность и нарушения функции щитовидной железы

В.И.Пирогова, С.А.Шурпяк, Н.С.Вереснюк

В статье освещена актуальная проблема современной медицины – гипофункция щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста, ее влияние на течение беременности, состояние плода и новорожденного. Представлены принципы менеджмента женщин с субклиническим и манифестным гипотиреозом, принципы диагностики и дифференцированного назначения заместительной терапии тиреоидными гормонами на основе зарубежных клинических руководств 2011-2012.

Ключевые слова: *гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, беременность, левотироксин, йодная профилактика.*

Pregnancy and thyroid disease

V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak, N.S. Veresnyuk

In the article the actual problem of modern medicine - hypothyroidism in women of reproductive age, its influence on the course of pregnancy, the fetus and newborn. The principles of management of women with symptomatic and subclinical hypothyroidism, the principles of diagnosis and differential use of thyroid hormone replacement therapy on the basis of international clinical guidelines 2011-2012.

Key words: *hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, pregnancy, levothyroxine, iodine prophylaxis.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей / Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. – М: Медэксперт Пресс. – 2003. – С. 48.

2. Іванюта Л.І. Репродуктивне здоров'я жінок і функція щитоподібної залози / Л.І. Іванюта, І.С. Іванюта // Жіночий лікар. – 2008. – № 6. – С. 25–29.

3. Перминова С.Т. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы / С.Т. Перминова, В.В. Фадеев, И.Е. Корнеева // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1, Т. 12. – С. 70–77.

4. Титенко Т.М. Особенности гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом / Т.М. Титенко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 149–151.

5. A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy / Cotzias C. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – V. 137. – P. 61–66.

6. Galofre J.C. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review / J.C. Galofre, T.F. Davies // J. of Women's Health. – 2009. – Vol. 18, № 11. – P. 1847–1856.

7. Glinoer D. Gestational hypothyroxinemia and the beneficial effects of early dietary iodine fortification thyroid / D. Glinoer, J. Royet // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 431–434.

8. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy / Negro R. et al. // J Clin Endocrinol Metab – 2010. – Vol. 95. – P. E44 – 8.

9. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications / Negro R. et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – V. 91. – P. 2587–2591.

10. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 8. – P. 2543–2565.

11. Mancuso A., Giaccobbe A. et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss / De Vivi A. et al. // Thyroid. – 2010. – V. 20. – P. 633–637.

12. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study / Pop V.J. [et al.] // Clin ndocrinol (Oxf) – 2010. – Vol. 59. – P. 282–288.

13. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening / Allan W.C. [et al.] // J Med Screen. – 2000. – Vol. 7. – P. 127–130.

14. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study / Henrichs J. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – V. 95. – P. 4227–4234.

15. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy / Abalovich M. [et al.] // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 63–68.

16. Poppe K. Female infertility and the thyroid / K. Poppe, B. Volkeniers // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.

17. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes /Casey B.M. [et al.] // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 105. – P. 239–245.

18. Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum Guideline Task Force: M Abalovich et al., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – V. 92 (8) (Supplement). – S1–S4.

19. Thyroid Function Tests: Diagnoses and Monitoring of Thyroid Function Disorders in Adults. – 2010

20. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial / Yassa L. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab – 2010. – Vol. 95. – P. 3234–3241.

21. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges / Dashe J.S. [et al.] // 2005. – Obstet Gynecol. – V. 106. – P. 753–775.

Тактика ведення жінок з патологією шийки матки під час вагітності

О.В. Горбунова, І.Е. Злочевська
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Результати проведених досліджень свідчать, що тактика ведення вагітності і пологів у жінок з доброякісними новоутвореннями шийки матки залежить від конкретного варіанта патології, що вивчається. Використання диференційованого підходу з урахуванням клініко-функціональних, мікробіологічних і морфологічних особливостей дозволяє забезпечити сприятливий перебіг вагітності і результати розродження жінки групи високого ризику.

***Ключові слова**: патологія шийки матки, вагітність, тактика ведення.*

Патологія шийки матки є однією з найважливіших проблем в акушерстві та гінекології незважаючи на сучасні досягнення в діагностиці і лікуванні [1, 2]. Причому особливо актуальною є проблема захворювань шийки матки у вагітних [3, 4].

Зростаюча частота патологічних змін шийки матки зумовлена збільшенням поширеності папіломавірусної інфекції, а також клінічною активацією герпетичної та цитомегаловірусної інфекції під час вагітності [5, 6]. Підвищена чутливість епітелію шийки матки до вірусної інфекції під час вагітності пов'язана з гормональною перебудовою, зростаючим впливом естрогену і прогестерону, які збільшують експресію вірусів у декілька разів в цервікальному епітелії, а також особливостями імунного гомеостазу під час вагітності [1, 7].

На тлі збільшення числа першородящих у віці понад 30–35 років лікування доброякісних захворювань шийки матки слід проводити жінкам після пологів. Це наводить на думку, що більшість вагітних раннього і середнього репродуктивного віку мають патологію шийки матки [2, 3]. Проте в даний час відсутня система цитологічного і кольпоскопічного скринінгу вагітних, відсутній також алгоритм їх обстеження і ведення за наявності патології шийки матки.

Усе викладене вище стало підставою до проведення наукових досліджень в даному напрямку.

Мета роботи: підвищити ефективність діагностики і лікування патологічних змін шийки матки у вагітних на основі вивчення клініко-функціональних особливостей, а також розроблення диференційованого підходу до тактики ведення цих пацієнток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою розроблення тактики ведення вагітних з патологією шийки матки, а також визначення гестаційних змін шийки матки було проведено обстеження 300 вагітних, яких було розподілено на три групи:

1-у групу склали 150 вагітних, яким було проведено скринінгове обстеження з метою визначення частоти і структури захворювань шийки матки;

2-у групу склали 50 вагітних з незміненою шийкою матки, які перебували під спостереженням з I триместра гестації для виявлення гестаційних змін шийки матки;

3-ю групу склали 100 вагітних з доброякісними захворюваннями шийки матки, що перебували під спостереженням з I триместра гестації для виявлення особливостей їх перебігу і впливу на гестаційний процес, яких залежно від виду патологічних змін шийки матки було розподілено на три підгрупи:

3.1 підгрупа – 52 пацієнтки з ектопією і ектропіоном шийки матки;

3.2 підгрупа – 35 вагітних з поліповидними утвореннями каналу шийки матки;

3.3 підгрупа — 13 вагітних з лейкоплакією шийки матки.

Для виконання поставлених в роботі завдань при обстеженні жінок були використані такі методи: загальноклінічні, бактеріологічні, розширена кольпоскопія, цитологічне дослідження мазків з екзо- і ендоцервікса, ультразвукове дослідження, морфологічний, імунологічний та статистичний.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що середній вік обстежуваних пацієнток достовірно не відрізнявся по групах і склав в 1-й – 27,7±5,5, в 2-й – 29,9±5,3 і в 3-й групі – 27,8±5,4 року ($p>0,05$).

Останніми роками низка авторів відзначають істотну роль сексуальної поведінки в розвитку патології шийки матки [1, 6]. При аналізі сексуальної поведінки було відзначено, що ранній початок статевого життя (до 16 років) спостерігався в 1-й групі – в 23,0%; у 2-й групі – в 18,0% і в 3-й групі – у 21,0% пацієнток. Вік початку статевого життя коливався від 15 до 26 років, в середньому складаючи 19,7±1,2 року.

При аналізі репродуктивної функції було виявлено, що дана вагітність була першою у 29,3% пацієнток 1-й групи, 2-й – у 54,0% пацієнток і у 29,0% пацієнток – 3-ї групи. Перші пологи чекали 38,6% пацієнток 1-ї групи, 79,0% – 2-ї групи і 41,0% – 3-ї групи. Ранні репродуктивні втрати в анамнезі були у кожної третьої жінки в 1-й і 3-й групах (29,0% і 33,0%) і в 24,0% – в 2-й групі. У кожної третьої жінки в анамнезі були штучні аборти (37,3%, 28,0%, 40,0%), а позаматкова вагітність зустрічалася в поодиноких випадках у пацієнток усіх груп (3,0%, 4,0%, 2,0%), так само, як і абдомінальне розродження (4,0%, 3,0% і 3,0% відповідно). На первинне безпліддям страждали переважно пацієнтки 2-ї групи (24,0%), вторинне безпліддя зустрічалося з однаковою частотою у всіх групах (7,0%, 7,0% і 6,0%).

Отримані результати підтверджують думку багатьох досліджень про наявність зв'язку між репродуктивним анамнезом і патологією шийки матки [2, 7].

При оцінюванні гінекологічних захворювань привертає увагу висока частота захворювань, що передаються статевим шляхом, у пацієнток всіх груп (63,0%, 68,0% і 59,0%). Крім того, відзначено високий рівень патології шийки матки в анамнезі у обстежуваних вагітних. У 1-й групі доброякісні захворювання шийки матки спостерігалися у 66,0% пацієнток. З них отримали лікування лише 18,6% пацієнток, у тому числі лазервапоризацію – 1,2%, кріодеструкцію – 8,7%, діатермокоагуляцію – 2,7%, а 47,3% пацієнток 1-ї групи лікування не проводили. У 4,0% пацієнток 2-ї групи була виявлена середньоважка дисплазія шийки матки, у зв'язку з чим у 2,7% з них була проведена конізація шийки матки, без лікування залишилися 1,2% пацієнток. З приводу деформації шийки матки післяпологовими розривами 3,6% пацієнткам була виконана пластика шийки матки методом розшарування.

Серед пацієнток 2-ї групи доброякісні захворювання шийки матки спостерігалися у 44,0% пацієнток, з приводу яких всі вони отримали лікування: кріодеструкцію – 34,1%, радіокоагуляцію – 38,6%, лазервапоризацію – 11,4%, хімічну коагуляцію солковагіном — 15,9% пацієнток.

У 3-й групі доброякісні захворювання шийки матки в анамнезі спостерігалися у 67,0% пацієнток. Лікування отримали лише 26,0%, з них діатермокоагуляція була виконана 7,3%, кріодеструкція – 12,0%, лазеркоагуляція – 3,3% і лікування солковагіном – 3,3%, тобто в 3-й групі без лікування залишилися 41,3% пацієнток з доброякісними захворюваннями шийки матки.

Анамнестичні дані про методи лікування попередніх захворювань шийки матки свідчать про неадекватно проведене лікування захворювань шийки матки на етапі планування вагітності [3, 4].

Отже, проведений аналіз свідчить про наявність обтяженого акушерського і гінекологічного анамнезу у більшості обстежуваних вагітних, а також про високу частоту патології шийки матки, у пацієнток до настання вагітності, некоректну тактику ведення пацієнток з патологією шийки матки, що полягає в тривалому спостереженні пацієнток без проведення адекватного лікування до настання вагітності.

Нами встановлено, що частота патологічних змін шийки матки у вагітних з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом складає 76,0%. Серед різних нозологічних форм переважають ектопія шийки матки (24,0%), рубцева деформація (22,0%), ектропіон (22,0%) і гіпертрофія шийки матки (21,3%) порівняно з поліповидними утвореннями в каналі шийки матки (9,3%), деформацією післяпологовими розривами (6,0%) і екзофітними утвореннями з підозрою на малігнізацію (2,0%).

Під час цитологічного обстеження пацієнток з патологією шийки матки в період вагітності встановлено переважання II типу мазка (60,7%) у вигляді збільшення ядер і появи клітин метаплазованого епітелію в порівнянні з III типом (34,0%), I (5,3%) і IV–V типами (1,3%), а також високий рівень гіперпаракератозу (37,3%) шийки матки.

Результати кольпоскопічних досліджень у вагітних з патологією шийки матки свідчать про високу частоту аномальної картини: лейкоплакія, пунктація, мозаїка, ацетобілий епітелій і йоднегативні ділянки (58,0%), вогнища децидуозу (53,3%) і ацетобілого епітелію (27,3%).

Клінічний перебіг вагітності у жінок з різною патологією шийки матки характеризується високою частотою загрози невиношування (32,7%) і порушень мікробіоценозу статевих шляхів (30,0%), що призводить до високого рівня репродуктивних втрат (вагітність, що не розвивається, мимовільне її переривання) – 8,2%.

За наявності у вагітних ектопії і ектропіона шийки матки має місце висока частота загрози переривання вагітності в I (29,6%) і II–III триместрах (33,3%), причому рівень істмікоцервікальної недостатності складає 6,5%. Поліпи шийки матки у вагітних призводять до високої частоти загрози невиношування лише в I триместрі (51,4%), при цьому частота вимушеної поліпектомії складає 51,4% (22,2% – в I і 77,8% – в II і III триместрах). Найбільш сприятливий перебіг вагітності відзначають у жінок з лейкоплакією шийки матки, при цьому основним ускладненням є загроза переривання вагітності у I триместрі – 16,7%; II – 24,3% і III – 12,3%.

На основі отриманих результатів ми вдосконалили тактику ведення пацієнток з патологією шийки матки під час вагітності:

- несприятливим фоном для розвитку доброякісних поліповидних утворень шийки матки при вагітності є хронічні запальні процеси і гормональні порушення, які зумовлюють загрозу невиношування;

- поліповидні утворення каналу шийки матки під час вагітності розділяють на дійсні поліпи з децидуалізацією і децидуальні псевдополіпи. Для диференціальної діагностики поліповидних утворень ендоцервікса у вагітних необхідно проводити розширену кольпоскопію і трансвагінальне УЗД з оцінюванням показників кровотоку;

- ведення вагітних з доброякісними поліповидними утвореннями каналу шийки матки повинно включати протизапальну терапію і лікування загрози невиношування із застосуванням гестагенів;

- поліпектомію можна проводити в будь-якому терміні гестації радіохірургічним методом під місцевою анестезією в умовах акушерського відділення або денного стаціонару;

- показаннями для проведения поліпектомії під час вагітності є: величина більше 1 см; зростання поліповидного утворення; порушення цілісності поліповидного утворення; деструктивні і некротичні зміни та III тип цитологічного мазка;

- застосування вдосконаленої тактики ведення вагітних з патологією шийки матки сприяє зниженню частоти гестаційних ускладнень і репродуктивних втрат.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що тактика ведення вагітності і пологів у жінок з доброякісними новоутвореннями шийки матки залежить від конкретного варіанта патології, що вивчається. Використання диференційованого підходу з урахуванням клініко-функціональних, мікробіологічних і морфологічних особливостей дозволяє забезпечити сприятливий перебіг вагітності і результати розродження у жінки групи високого ризику.

Тактика ведения женщин с патологией шейки матки во время беременности

О.В. Горбунова, И.Э. Злочевская

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что тактика ведения беременности и родов у женщин с доброкачественными новообразованиями шейки матки зависит от конкретного варианта изучаемой патологии. Использование дифференцированного подхода с учетом клинико-функциональных, микробиологических и морфологических особенностей позволяет обеспечить благоприятное течение беременности и родоразрешения женщин группы высокого риска.

Ключевые слова: *патология шейки матки, беременность, тактика ведения.*

Tactics of conducting women with a pathology of cervix of uterus during pregnancy

O.V. Gorbunova, I.E. Zlochevskaja

Results of the spent researches testify, that tactics of conducting pregnancy and sorts at women with good-quality new growths of cervix of uterus depends on a concrete variant of a studied pathology. Use of the differentiated approach taking into account clinical-functional, microbiological and morphological features allows to provide a favorable current of pregnancy and delivery at women of group of high risk.

Key words: *a pathology of cervix of uterus, pregnancy, conducting tactics.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии: Руководство / Под ред. В.А. Бенюка. – К.: Доктор-медиа, 2009. – 425 с.
2. Бакшеев С.Н. Применение пролонгированного режима КОК при лечении заболеваний шейки матки / С.Н. Бакшеев, С.Ю. Пустоваров // Здоровье женщины. – 2005. – № 4. – С. 130–133.
3. Боднар Я.Я. Морфометричні особливості епітелію шийки матки при цитологічному дослідженні дисплазій / Я.Я. Боднар, Т.В. Дацко, О.М. Березький //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 1811–2471. – 2008. – № 2. – С. 112.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб: Из-во «Фолиант», 2002. – 542 с.
5. Вдовиченко Ю.П. Особливості папіломавірусної інфекції і дисплазії шийки матки у дівчат-підлітків / Ю.П. Вдовиченко, В.В. Станкевич // Перинатологія та педіатрія. – 2002. – № 3. – С. 11–13.
6. Воробьева Л.И. Актуальность проблемы и пути усовершенствования диагностики и лечения визуальных форм генитального рака / Л. И. Воробьева // Злоякісні новоутворення. – К.: Телеоптик, 2008. – С. 7–10.
7. Габорець Ю.Ю. Лікування дисплазії епітелію шийки матки, поєднаної з внутрішнім ендометріозом / Ю.Ю. Габорець, Є.В. Коханевич // Репродуктивное здоровье женщины. – 2009. – № 5. – С. 150–152.

Современные аспекты терапии пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов малого таза в амбулаторной практике

А.Л. Тихомиров
МГМСУ, г. Москва

• Под воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) понимают весь спектр воспалительных процессов верхнего отдела репродуктивной системы у женщин. Данное состояние может быть представлено как одной нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их комбинациями. В структуре гинекологических заболеваний воспалительные процессы женских половых органов занимают первое место, составляя 60–65%.

Основной причиной ухудшения репродуктивного здоровья населения является высокая частота урогенитальных инфекций. Между распространением случаев ВЗОМТ и инфекций, передающихся половым путем (ИППП), отмечается четкая связь: в тех странах или регионах, где удается снизить число заболевших гонореей или хламидиозом, отмечается и существенное снижение числа ВЗОМТ.

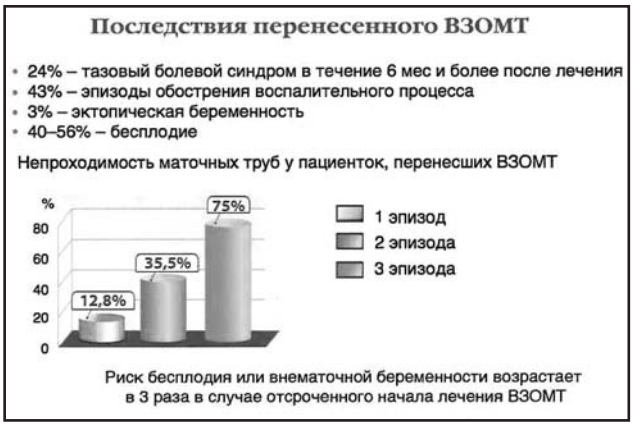
Распространению инфекции способствуют следующие факторы:

- экзогенные – аборты, внутриматочные вмешательства, внутриматочные контрацептивы, оперативные вмешательства, экстракорпоральное оплодотворение;
- эндогенные – гормональная патология, иммунодефицит, аномалии развития половых органов, зияние половой щели и др.;
- социальные – хронический стресс, низкий уровень жизни, алкоголизм, наркомания, курение;
- поведенческие: раннее начало половой жизни, количество половых партнеров, недавняя смена полового партнера, половые контакты во время менструации, нетрадиционные половые контакты. Инфекция может распространяться восходящим путем; гематогенно; лимфогенно, с развитием пельвиоперитонитов и дальнейшим лимфогенным распространением (характерно для хламидийной инфекции); по протяжению – распространяясь по брюшине из первичного очага.

• В мировой врачебной практике 13 пациенткам из 1000 ежегодно устанавливают диагноз ВЗОМТ, только 10% из них госпитализируют.

Показания к госпитализации:

- тяжелое течение заболевания – тошнота, рвота, высокая температура тела;
- тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит, пиосальпинкс;
- неспособность пациентки соблюдать или переносить амбулаторный пероральный режим антимикробной терапии;
- безуспешное лечение пероральными антимикробными средствами;
- наличие иммунодефицита;
- возраст пациентки менее 20 лет;
- беременность;
- состояния, требующие экстренного хирургического вмешательства (внематочная беременность, аппендицит и т.д.);
- возникновение ВЗОМТ после гинекологических манипуляций.



Воспалительные заболевания половых органов представляют собой гораздо более сложную проблему, чем это кажется на первый взгляд. Выступающая на первый план микст-инфекция вносит значительные коррективы в понимание патогенетических механизмов воспалительных заболеваний, требует более внимательного отношения к подбору терапии и методам профилактики.

К минимальным критериям ВЗОМТ относятся:

- болезненность при пальпации в нижней части живота;
- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

Для предотвращения серьезных осложнений, возникающих при неточной и несвоевременной диагностике, используют подход, направленный на максимально точное установление диагноза.

Эмпирическое лечение следует проводить у сексуально активных молодых женщин и других пациенток, подверженных риску ИППП, при наличии минимальных критериев и при отсутствии какой-либо другой причины заболевания.

Дополнительные критерии (температура тела >38,3 °С; патологические выделения из шейки матки или влагалища; повышение СОЭ; С-реактивного белка; лабораторное подтверждение цервикальной инфекции, вызванной гонококками, трихомонадами, хламидиями) можно использовать для повышения специфичности диагностики, не способствуя потере времени.

Схема лечения должна быть эффективна против анаэробов и аэробов.

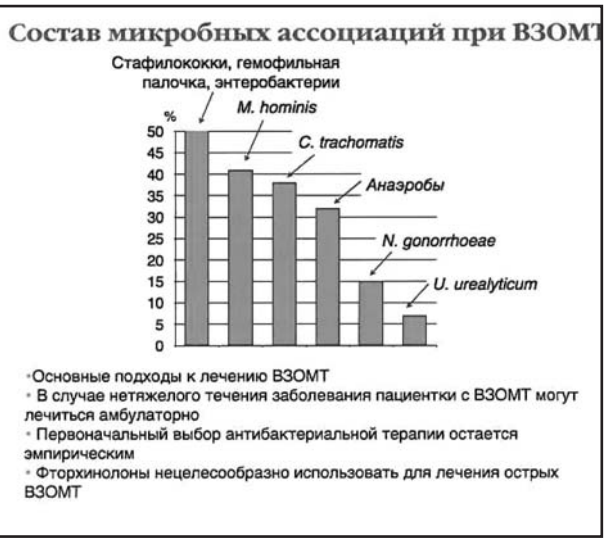
Доказательные критерии ВЗОМТ:

- гистопатологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;
- ультразвуковые данные с использованием трансвагинального сканирования, демонстрирующие утолщенные, наполненные жидкостным содержимым маточные трубы с/без свободной жидкости в брюшной полости; наличие тубоовариального образования;
- отклонения, обнаруженные при лапароскопии, соответствующие ВЗОМТ.

В 52% случаев при ВЗОМТ обнаруживают ассоциации патогенов, включающие от 3 до 7 микроорганизмов. Ведущую роль играют гонококки и хламидии, выделяемые из верхних отделов полового тракта (в 28% и 23% случаев соответственно). Тем не менее у 1/3 пациенток из канала шейки матки не удается выделить никаких микроорганизмов. В 65% случаев из верхних отделов полового тракта высевается различная грамотрицательная и анаэробная флора. Предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функцию локальных иммунных механизмов, подготавливая благоприятную почву для последующего инфицирования другими микроорганизмами.

Полимикробный характер ВЗОМТ делает невозможным использование монотерапии.

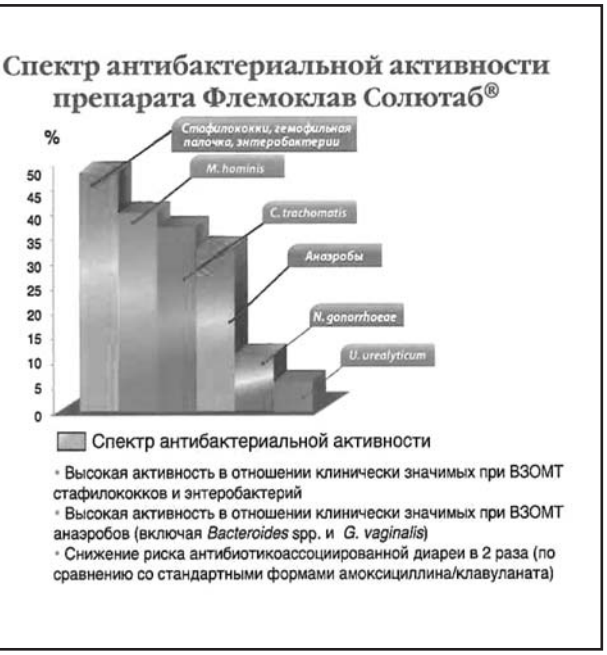
• Флемоклав Солютаб® – защищенный аминопенициллин в инновационной лекарственной форме, содержащий амоксициллин и ингибитор β-лактамаз – клавулановую кислоту, имеет широкий спектр антимикробной активности, включающий как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы (обладает более высокой по сравнению с метронидазолом активностью по отношению к ***Prevotella*** spp.,



Доксициклин VS доксициклин

Преимущества препарата Юнидокс Солютаб®:

Содержит доксициклина моногидрат → нейтральная реакция моногидрата ↓ раздражающее действие на слизистую пищеварительного тракта → уменьшение риска язвенно-эрозивных поражений пищевода. Наиболее высокая биодоступность (до 100%) из твердых лекарственных форм доксициклина Уникальная форма Солютаб → разнообразие способов приема → можно проглотить целиком, приготовить сироп или суспензию



Peptostreptococcus spp. – актуальным возбудителям ВЗОМТ). Его свойства обеспечивают высокую (в сравнении с аналогами) эффективность, лучшую абсорбцию компонентов, стабильный и предсказуемый уровень концентрации клавулановой кислоты, более надежную защиту амоксициллина и снижение риска развития резистентности. Диспергируемая форма Солютаба обеспечивает дополнительные удобства при применении, приверженность проводимой терапии.

• В подавляющем большинстве случаев терапия ВЗОМТ должна быть эмпирической, поскольку время, потраченное на этиологическую верификацию, может существенно ухудшить результат.

Юнидокс Солютаб® активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей инфекций урогенитального тракта: ***Streptococcus*** spp., ***Staphylococcus*** spp. (кроме метициллинрезистентных штаммов), ***Enterococcus*** spp. и др.; анаэробных: грамположительных бактерий: ***Clostridium*** spp. (кроме ***Clostridium difficile), Peptococcus*** spp., ***Peptostreptococcus*** spp.; аэробных грамотрицательных бактерий: ***Escherichia coli, Klebsiella*** spp., ***Proteus*** spp., ***Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis;*** анаэробных грамотрицательных бактерий: ***Bacteroides*** spp. Биодоступность диспергируемых таблеток – 100%, кроме того, преимущества перед другими лекарственными формами доксициклина состоят в разнообразии способов приема; применении 1 раз в сутки; отсутствии риска развития эзофагита за счет нейтральной реакции доксициклина моногидрата.

Факторы, влияющие на выбор антибактериальных препаратов у женщин

На ранних сроках женщина не всегда догадывается о наличии беременности (дата последней менструации?, «правило 10 дней»)

Ни одно лекарственное средство (ЛС) не является абсолютно безопасным для плода. Польза от применения ЛС должна превышать вред от неназначения ЛС или его нежелательных реакций. Эффекты ЛС у беременных и плода могут быть разными

Преимущества препарата Вильпрафен® при урогенитальных заболеваниях

По сравнению с другими препаратами, применяемыми для лечения хламидийной инфекции, макролиды лучше переносятся пациентами благодаря значительно менее выраженным побочным эффектам

Разрешен к применению у беременных:

– не выявлено эмбриотоксического и тератогенного действия у животных;
– не выявлено неблагоприятного влияния на течение и исходы беременности в эпидемиологических исследованиях.

Ключевые показания к применению:

– урогенитальная хламидийная инфекция, в том числе у беременных (препарат выбора согласно российским и европейским рекомендациям);
- инфекции, ассоциированные с генитальными микоплазмами;
- ВЗОМТ (в составе комбинированной антибактериальной терапии).

• В случае микст-инфекции увеличивается патогенность каждого из возбудителей, в таких ситуациях воспаление вызывает выраженную реакцию тканей, сопровождающуюся повреждением эпителия, деструкцией и дисплазией. При выраженном процессе в условиях снижения иммунитета развиваются кровоизлияния, повреждаются гладкомышечные слои, прилегающие к пораженной слизистой оболочке, образуется грануляционная ткань. Это приводит к развитию не только кольпита, эндоцервицита, цистита и проктита, но и играет существенную роль в формировании эктопий шейки матки, тубоовариальных гнойных образований, миомы матки.

Рекомендуемая схема эмпирической терапии нетяжелых ВЗОМТ: амоксициллин/клавулановая кислота (Флемоклав Солютаб®) 1000 мг каждые 12 ч + доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб®) 100 мг каждые 12 ч (на протяжении 14 сут).

Альтернативная схема эмпирического лечения в амбулаторных условиях

ВИЛЬПРАФЕН – 500 мг – по 1 таблетке каждые 8 ч – 10 дней
+
ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ® 1000 мг – по 1 таблетке каждые 12 ч – 10 дней
+
ПИМАФУЦИН® 100 мг – по 1 таблетке каждые 6 ч – 10 дней (для профилактики кандидоза кишечника).

• Требования к препаратам, применяемым для их лечения, достаточно высоки. Во-первых, неудачи в лечении распространенных социально значимых заболеваний неприемлемы; во-вторых, лечение должно быть эффективным независимо от того, где оно проводится (в центральном или периферийном лечебном учреждении).

Требования Всемирной организации здравоохранения к препаратам для лечения ИППП:

• эффективность не ниже 95%;
• доступность;
• низкая токсичность и хорошая переносимость;
• медленное развитие устойчивости;
• возможность уменьшения кратности приема;
• возможность перорального применения;
• возможность использования во время беременности и лактации.

Препарат Вильпрафен® высокоактивен в отношении внутриклеточных микроорганизмов ***(C. trachomatis, M. hominis, U. urealyticum, M. genitalium),*** некоторых анаэробных ***(Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridiumpeifringens),*** грамположительных и грамотрицательных бактерий; обладает благоприятными фармакокинетическими свойствами, причем его концентрации в лимфоидной ткани и половых органах при воспалительных процессах повышаются. Обладая низким риском лекарственных взаимодействий, может оказывать лишь незначительное влияние на функцию печени. Вильпрафен® обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами. Важным преимуществом препарата является высокий профиль безопасности.

Курс лечения может варьировать от 10 до 15 дней при разовой дозе препарата 500 мг каждые 8 ч, в зависимости от выраженности патологического процесса.

• В случаях нетяжелого течения ВЗОМТ пациентки могут находиться на амбулаторном лечении с использованием пероральных лекарственных форм, что делает процесс терапии более приемлемым, комфортным и способствует уменьшению риска возникновения постинъекционных осложнений – флебитов, абсцессов, катетерассоциированных инфекций.

В условиях невозможности быстрой микробиологической диагностики лечение назначается эмпирически, с учетом «перекрытия» возможных возбудителей инфекционно-воспалительного процесса. С целью профилактики неинвазивного кандидоза кишечника (на фоне проводимой антимикробной терапии) рекомендуется включение в схему терапии кишечнорастворимых таблеток препарата Пимафуцин® (натамицин).

Сексуальное здоровье как составляющая качества жизни женщин элегантного возраста

О.В. Ромащенко, С.Н. Мельников, В.В. Билоголовская, С.Б. Коваль, Л.Б. Ященко
ГУ «Институт урологии» НАМН Украины, г. Киев

Дэн Браун в своем произведении «Код Да Винчи» безапелляционно заявил о том, что «известно пять ипостасей жизни женщины: рождение, менструация, материнство, менопауза и переход в старость...».

В то же время Арт Линклеттер с авторитетностью философа выделял четыре этапа жизни человека: «младенчество, детство, юность и старение». С точки зрения автора многие «умудряются в старость не попасть».

И все же, условно разделяя человеческую жизнь на определенные временные этапы, как это удалось сделать восточным мудрецам (молодость – до 20 лет, создание семьи – до 30, выполнение общественных обязательств – до 40, познание собственных заблуждений – до 50, последний творческий период – до 60, желанный период жизни – до 70, старость – после 70), период вступления в менопаузу в наши дни хотелось бы ассоциировать с максимальной возможностью сочетания зрелых желаний с удовлетворением реализации жизненного потенциала на фоне сохраненного соматического, гинекологического и сексуального здоровья.

Выделяя этапы жизни женщины с учетом особенностей гинекологического состояния, следует отметить подростковый период – от 12 до 18 лет, ранний репродуктивный – от 16 до 35 лет, поздний репродуктивный – от 35 до 49 лет и пременопаузальный – от 45 до достижения менопаузы. При этом в соотношении с репродуктивной активностью женщины рассматривается другая определенная периодичность: становление репродуктивной функции, реализация репродуктивных возможностей в соответствии с анатомо-физиологическими возрастными изменениями.

Как установлено, средний возраст вступающих в менопаузу в странах Западной Европы – 51–52 года, в России 50–51 год, в Украине 49–50 лет. Если попытаться провести сопоставление возрастных характеристик женщин в современном мире и прошлого, в настоящем есть много позитивных доминант: насыщенность эмоций, зрелость желаний, активность в реализации возможностей и готовность к переменам.

В унисон происходящим изменениям в современном мире, да и в нашем обществе, хотелось бы отметить, что женщины после 49 лет, особенно с активной социальной позицией, ощущение своей молодости связывают с сохранением соматического, гинекологического и сексуального благополучия.

В соответствии с результатами анализа анкетирования пациенток, вступивших в состояние качественной возрастной перестройки, данный возрастной период воспринимается как сочетание зрелости и важности реализации осмысленных желаний. Потому именно этот возраст уже традиционно в сексологии называют **элегантным**.

В то же время нельзя не отметить, что данный возрастной период ассоциируется с целым рядом качественных преобразований, происходящих постоянно в организме во временном пространстве и обусловленных изменением эндокринного равновесия, угасанием функции яичников, особенностями изменяющихся взаимосвязей в нейроэндокринной системе, в значительной степени определяющих акценты настроения, степень жизненных возможностей и перспектив.

«Старость – самая большая неожиданность в жизни человека» – эти слова Л.Н.Толстого с глубоким пониманием воспринимаются людьми, достигшими соответствующего возрастного рубежа, и, как все истинное, определяет суть происходящего. Однако именно с возрастом понятия качества жизни и значимость определенных ценностей приобретают новые значения, среди которых сексуальным переживаниям отведено особое место.

Согласно определению ВОЗ, качество жизни – это восприятие индивидуумом его положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых индивидуум живет и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума. По мнению экспертов ВОЗ изучение качества жизни позволяет определить факторы, которые способствуют улучшению жизни и обретению ее смысла. В соответствии с рекомендациями ВОЗ необходимо использовать для оценки качества жизни следующие критерии;

- физические – сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых;
- психологические – положительные эмоции, мышление, изучение, запоминание, концентрация, самооценка, внешний вид, негативные переживания;
- уровень независимости – повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения;
- жизнь в обществе – личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность;
- окружающая среда – благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология (загрязнители, шум, населенность, климат);
- духовность – религия, личные убеждения.

Сексуальная активность – важный критерий качества жизни для каждого человека, однако переоценка составляющих данного компонента происходит в течение всей жизни и предопределена широким спектром объективных и, особенно, субъективных факторов, в значительной мере изменяющихся с возрастом [1].

За последние годы прослеживается изменение демографической ситуации в мире в сторону увеличения числа женщин старшего возраста (количество женщин старше 60 лет увеличилось на 15%, каждая вторая – старше 45 лет, 70% – пересекают рубеж менопаузы и 55% – достигают возраста 75 лет) [2].

Научные публикации последних лет содержат данные о том, что женщины перименопаузального возраста отмечают повышенную сексуальную раскрепощенность, которая объясняется достижением определенного социального положения в обществе, отсутствием страха нежелательной беременности в силу физиологических особенностей, переоценки жизненных ценностей [3–5].

Мы убедились в том, что 32,4% женщин после 60 лет и 18,7% – после 70 лет связывают реализацию сексуальных переживаний с утверждением жизненного потенциала [6].

По данным Американского Национального Совета по Старению 60% из 1000 мужчин и женщин в возрасте старше 50 лет были удовлетворены своей сексуальной жизнью. При этом 61% респондентов отмечали, что их сексуальные отношения были более эмоционально насыщенными, чем в молодом возрасте, в то же время 70% – имели сексуальный контакт по крайней мере один раз в неделю [7]. К тому же, большинство мужчин и женщин более зрелого возраста вместе с положительными изменениями общественного мнения и терпимостью общества относительно сексуальной раскованности человека, независимо от возраста, хотели бы получать компетентную сексологическую помощь. Это, вероятно, является современной особенностью сексуальных отношений в цивилизованном мире, продолжением сексуальной революции начала 60-х годов прошлого столетия. Не случайно, обсуждение вопросов сексуального здоровья женщин в различные возрастные периоды находится в эпицентре исследований и дискуссий, научных программ сексуальной медицины, а ученые всего мира рассматривают данные проблемы под различным углом зрения, учитывая их многомерность [8].

Следует отметить, что при активных и быстро развивающихся изменениях продукции половых гормонов у женщин менопаузального возраста формируется климактерический синдром – комплекс симптомов, осложняющих физиологическое течение менопаузы. Он характеризуется ранними проявлениями, в первую очередь, вазомоторными и эмоционально-психическими реакциями: приливы жара, повышенная потливость, гипо- и чаще гипертония, головная боль, раздражительность, депрессия, ослабление памяти и внимания, нарушение сексуального желания.

Наиболее типичными являются приливы жара к лицу, голове, верхней половины туловища, потливость, сердцебиение, нарушение сна, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность. Эти нарушения проявляются чаще в возрасте 46–50 лет, могут быть различными по степени интенсивности и сохраняться до 55–60 лет, а иногда и дольше. Особенности такого состояния женщины обусловлены также нередким сочетанием вышеупомянутых проявлений с гипертонической болезнью, атеросклерозом и другими заболеваниями переходного возраста, что сказывается непосредственно на жизненной активности пациенток данной возрастной категории и их качестве жизни.

Средневременными расстройствами, которые наблюдаются через 3–5 лет с момента наступления менопаузы, являются урогенитальные нарушения (сухость во влагалище, дискомфорт при половых отношениях, зуд, жжение при мочеиспускании), а также изменения со стороны кожи, волос, ногтей (сухость и ломкость ногтей, выпадение волос и появление морщин).

По истечение 5–7 лет с момента наступления менопаузы возможно развитие поздних нарушений: остеопороз, обменные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера. Предупреждение и устранение отмеченных выше нарушений является важной составляющей сохранения гинекологического, урологического и сексологического комфорта каждой из женщин, вступающих в данный возраст. Это необходимо учитывать и потому, что за последние годы явно прослеживается изменение демографической ситуации в мире в сторону увеличения числа женщин в популяции старшего возраста. В то же время отмечено, что при такой тенденции наблюдается и другая закономерность – увеличение жизненной активности большинства женщин зрелого возраста одновременно с раскрытием творческого потенциала. Именно в этом возрасте можно почувствовать себя более уверенно и независимо как духовно, так и экономически, постигнув истинную ценность и неповторимость происходящего.

Не случайно возраст после 50 лет принято называть периодом желаний, реванша в восполнении неиспользованных жизненных возможностей, расширения диапазона реализованных надежд.

Можно с уверенностью утверждать, что соотношение возраста и активной жизненной позиции непосредственно зависит от потенциала внутренних возможностей и совпадения гармонии во взаимодействии с окружающим миром.

Однако для женщин менопауза, которая в среднем начинается в 50-летнем возрасте, представляется явным маркером старения. И потому в период менопаузы отмечаются изменения в поведении женщины, сопряженные с отмеченными выше психоэмоциональными, вегетососудистыми и нейроэндокринными преобразованиями [9, 10].

Менопаузальные симптомы, продолжающиеся в течение нескольких лет, могут нарушать стереотипность и комфортность сложившихся сексуальных взаимоотношений пары. В психологическом отношении, менопауза может представляться условным этапом, за пределами которого женщина испытывает определенный дискомфорт, в том числе и по причине изменения сексуальной востребованности и привлекательности.

На фоне возрастных нарушений эндокринного равновесия в организме женщины, связанного с формирующимся дефицитом, преимущественно эстрогенов, у большинства женщин климактерические нарушения в виде вазомоторных, эмоционально-психических, обменных нарушений, урогенитальных расстройств, прогрессирующих с возрастом, в значительной мере нарушают комфорт интимных взаимоотношений партнеров, качество жизни [11–16].

Согласно данным многих исследователей, в том числе результатов наших наблюдений, среди женщин постменопаузального возраста в спектре сексуальных дисфункций значительный удельный вес составляет снижение сексуального желания в сочетании с возрастающей частотой диспареуний [17]. Потому взаимосвязь качества сексуального здоровья и качества жизни в общем у женщин данной возрастной группы в значительной мере зависит как от профилактики возрастных нарушений, связанных с эстрогеновым дефицитом, так и их адекватного лечения и поддержания активной жизненной позиции на возрастном рубеже.

Подходы к выбору терапии таких состояний должны быть дифференцированными, при этом важно понимание зависимости выраженности проявления спектра нарушений со стороны органов и систем и длительности их формирования на фоне эстрогенового дефицита у женщин данной возрастной группы [18]. Представляется перспективным использование препарата Трибестан (Софарма), начиная с периода пременопаузы и продолжая в дальнейшем как в системе профилактических мероприятий, так и для своевременного устранения возможных возрастных проявлений, нарушающих сексуальный комфорт пары. Такая позитивная настроенность обусловлена тем, что Трибистан, являясь препаратом природного происхождения (стандартизированный экстракт якорцов стелящихся), полученным по оригинальной технологии из надземной части растения Tribulus Terrestris L., имеет спектр позитивных эффектов, значимых при устранении различных гинекологических, соматических и сексуальных нарушений у женщин с качественными возрастными изменениями. Данный фитопрепарат обладает общеукрепляющим и стимулирующим половую функцию действием. Последнее обусловлено тем, что активными компонентами Трибестана являются стероидные сапонины, относящиеся к фурос-

таноловому типу, среди которых преобладает протодиосцин. Данный компонент метаболизируется в организме до дегидроэпиандростерона (ДГЭА), оказывающего позитивное воздействие на проницаемость клеточной мембраны, сексуальную функцию женщины, метаболизм холестерина и системный иммунитет. Значимым является благоприятное влияние на вазомоторные проявления при естественной и хирургической менопаузе в результате его балансирующего действия на гормональную активность. Важно отметить, что Трибестан при системном использовании способствует снижению общего холестерина и ЛПНП (липопротеидов низкой плотности), без воздействия на уровни триглицеридов и ЛПВП (липопротеидов высокой плотности) в плазме крови. Трибестану свойственно корректное антигипертензивное и диуретическое действие. Активное вещество протодиосцин быстро выводится из плазмы крови – уже в течение третьего часа его концентрация является незначительной. Все вышеперечисленные характеристики данного фитопрепарата можно использовать как с профилактической, так и лечебной целью при устранении спектра нарушений сексуальной функции у женщин данной возрастной группы.

Целью работы было определение эффективности использования препарата Трибестан для устранения сексуальных дисфункций у женщин в период постменопаузы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В динамике наблюдения (3 мес) проведено обследование 42 женщин в возрасте от 46 до 58 лет в состоянии физиологической (20 обследованных – первая группа) и хирургической (22 пациентки после надвлагалищной ампутации матки с придатками по поводу лейомиомы матки – вторая группа) менопаузы, обратившихся за консультативной помощью в ГУ «Институт урологии НАМН Украины». Продолжительность менопаузы у пациенток первой группы была от 2 до 9 лет, второй – от 2 до 10 лет. Анализ данных анамнеза обследованных женщин двух групп показал, что они практически не имели достоверных различий по характеру и частоте перенесенных заболеваний и по имеющейся сопутствующей патологии. Операции были выполнены лапаротомическим доступом.

Все пациентки получали препарат Трибестан по 2 таблетки (каждая по 250 мг) 3 раза в день в течение всего периода наблюдения (3 мес). Ни одна из обследованных женщин не получала гормонального лечения в течение не менее 6 мес до начала исследования. Во время наблюдения было исключено систематическое назначение других лекарственных средств.

При первом посещении и в динамике наблюдения (интервал между контролями составил 1 мес) всем женщинам было проведено комплексное клинико-функциональное обследование.

При проведении комплексного обследования для оценки показателей сексуального здоровья были учтены рекомендации ВОЗ и Консенсуса, принятого в 2003 году в Париже на Втором международном семинаре по вопросам сексуальных дисфункций у мужчин и женщин [27, 28].

Учитывая особенности параметров проводимого обследования и поставленные задачи, нами была разработана анкета по изучению показателей состояния сексуальной функции женщин данной возрастной группы. Анкетирование проводили методом интервью. Рекомендовалось одновременно обследованным женщинам вести дневник «сексуальных переживаний и впечатлений».

Частоту половых контактов оценивали в течение каждого месяца с учетом рекомендации В.И. Здравомыслова. В соответствии с рекомендациями этого же автора независимо в паре проводили заполнение карты эрогенных зон женщины [29].

Определение спектра и характера сексуальных дисфункций у женщин с оценкой сосудистых нарушений осуществляли при использовании ультрасонографического исследования с включением метода допплерографии на ультразвуковой диагностической системе XARIO фирмы TOSHIBA экспертного класса в динамике наблюдения. При использовании цветного допплеровского картирования проводили оценку сосудистой ангиоархитектоники, особенностей паренхиматозного кровотока (его наличие, усиление или отсутствие). Также проводили импульсную допплерографию с оценкой индексов допплерографии.

Показатели сосудистого кровотока базировались на оценке артериального кровотока маточной артерии, яичниковых артерий, а также сосудов влагалища и клитора. Индексы допплеровских кривых получали при совокупности комбинаций нескольких доминантных признаков сосудистой кривой. При исследовании использовали один и тот же угол сканирования между лучом и сосудом, который составлял от 0° до 40°, а также проводили оценку допплеровских сигналов хорошего качества. Индексы допплеровских кривых получали из комбинации признаков этих кривых. Нами были использованы следующие индексы: минутный объем сосудистого кровотока (V_S см^3 /с).

Оценку pH-метрии слизистой оболочки влагалища проводили до и через 30–40 мин после стимуляции (при использовании видеоэротической стимуляции и локально возбуждающего любриканта с афродизиаками) [30].

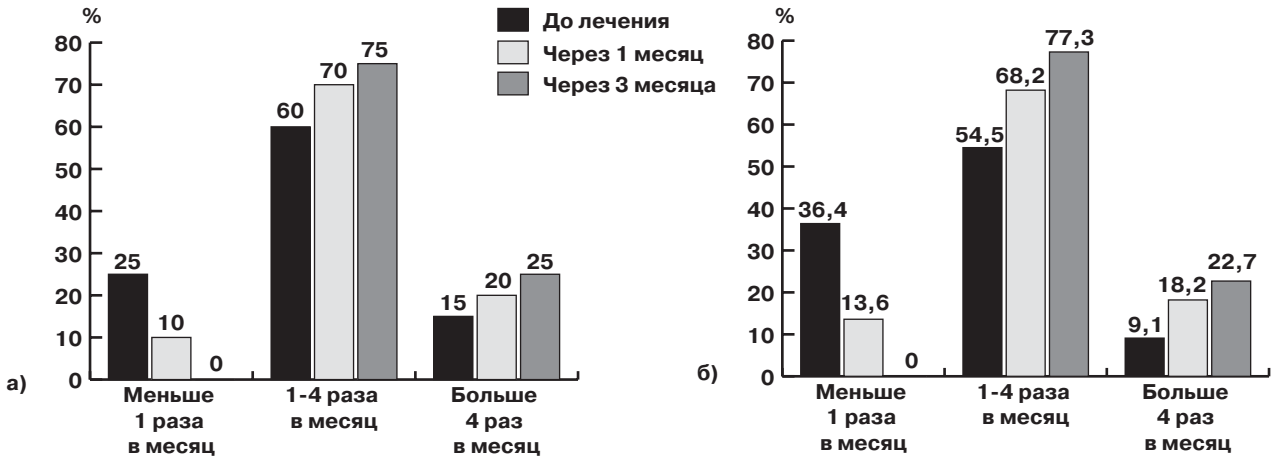


Рис. 1. Частота половых контактов у женщин в период менопаузы: а) физиологической, n=20; б) хирургической, n=22

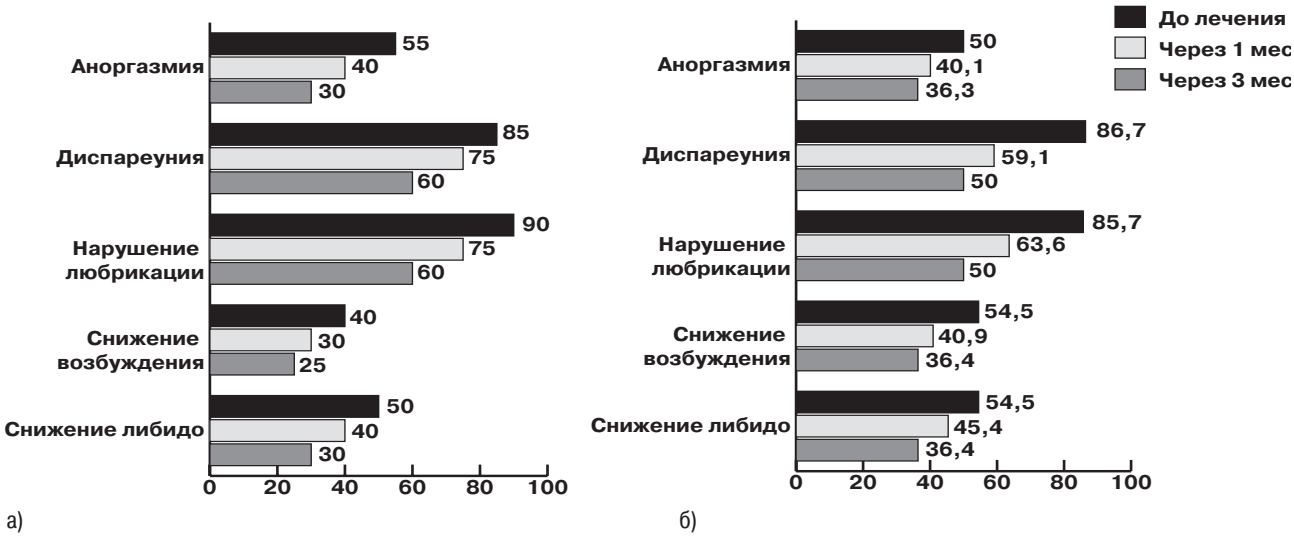


Рис. 2. Спектр сексуальных дисфункций у женщин в период менопаузы: а) физиологической, n=20; б) хирургической, n=22

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сопоставлении результатов обследования женщин данной возрастной группы мы убедились в наличии клинических параллелей между степенью выраженности психоэмоциональных нарушений, урогенитальных расстройств и состоянием сексуального здоровья.

Дискомфорт по причине уменьшения либрикации и болезненности полового акта, снижения желания, возрастающей частоты аноргазмии большинство пациенток обеих групп начали испытывать через 1–2 года с момента менопаузы. Все это сказывалось на характере интимных отношений партнеров и стало одной из основных причин уменьшения частоты половых контактов (рис. 1).

Согласно результатам наблюдений, представленных на рис. 2, частота половых контактов у большинства женщин первой (60,0%) и второй (54,5%) групп не превышала 4 раза в месяц. Значительная часть (36,4%) пациенток отмечали, что частота половых контактов после хирургического лечения уменьшилась и была реже 1 раза в месяц. Большинство из обследованных респондентов связывали это также с психологическими проблемами пары в послеоперационный период и с формированием сексуальных дисгармоний в дальнейшем.

В спектре сексуальных дисфункций у женщин первой группы преобладали диспареуния (85,0%) как следствие нарушения либрикации (90,0%), а также снижение сексуального желания (50,0%). У пациенток второй группы диспареуния (86,4%) наблюдалась преимущественно на фоне нарушения либрикации (85,7%), как правило, по истечении 1–2 лет после операции и сочеталась с другими сексуальными дисфункциями различной степени выраженности (см. рис. 2).

У 25,0% пациенток первой и 40,9% – второй групп достижение оргазма отмечено менее чем при 50,0% половых актов, что свидетельствует о формировании вторичной половой холодности с момента наступления менопаузы.

Показатели pH-метрии слизистой оболочки влагалища у женщин первой группы в состоянии покоя находились в пределах 6,5–7,5, а после стимуляции – 6,7–7,8; у пациенток 2-й группы – 7,1–7,5 и 7,5–8,0 соответственно. Повышение показателей pH у женщин данной возрастной группы сочеталось с развитием атрофических изменений слизистой оболочки влагалища на фоне установленного эстрогенового дефицита.

При оценке допплерографии сосудов клитора у женщин первой группы скорость объемного кровотока составила 1,5–2,2 см/с в покое и 3,8–4,5 см/с через 30–40 мин после стимуляции (в норме этот показатель соответствует 5,5–7,5 см/с). Следует отметить, что у пациенток как первой, так и второй группы, с выраженной диспареунией, сочетающейся во всех случаях со снижением либидо и полной или частичной аноргазмией, показатели допплерографии имели свое отличие: скорость объемного кровотока сосудов клитора в покое и после видиоэротической стимуляции с использованием возбуждающих любрикантов была низкой – от 0,7 до 1,2 см/с.

У женщин с выраженной диспареунией, сочетающейся со снижением либидо и аноргазмией наблюдалось снижение уровня E_2 (в 1,5–1,7 раза – первая группа; в 1,7–2,2 раза – вторая группа).

Можно предположить, что на фоне эстрогенового дефицита, особенно выраженного у женщин спустя 1–2 года после удаления матки с придатками, наблюдалось развитие атрофических изменений слизистой оболочки влагалища, сопровождающееся уменьшением либрикации с развитием диспареунии, снижением либидо и аноргазмии в дальнейшем.

Мы убеждаемся, что значимость адекватных эстрогеновых уровней в сохранении вагинальной чувствительности и в предупреждении развития диспареунии, а на ее фоне и снижения либидо, аноргазмии, невозможно переоценить в период менопаузы.

По мере нарастания прогрессирующих атрофических изменений во влагалище отмечено снижение скорости объемного кровотока клитора, значительное повышение pH влагалища до 6,5–7,8 и незначительное изменение этих показателей после адекватной эротической стимуляции.

Сравнивая полученные результаты с литературными данными можно предположить, что в зависимости от степени эстрогенового дефицита уменьшается выработка оксида азота (NO) эндотелиальными клетками сосудов, под воздействием которого запускаются механизмы вазодилатации, расслабления гладкомышечной ткани влагалища, степень кровенаполнения влагалища, клитора, достижение полноценной либрикации.

Как известно, вазоактивная субстанция – NO участвует в формировании каскада биохимических процессов, последовательность которых обеспечивает повышение концентрации кальция внутри клетки, что является кульми-

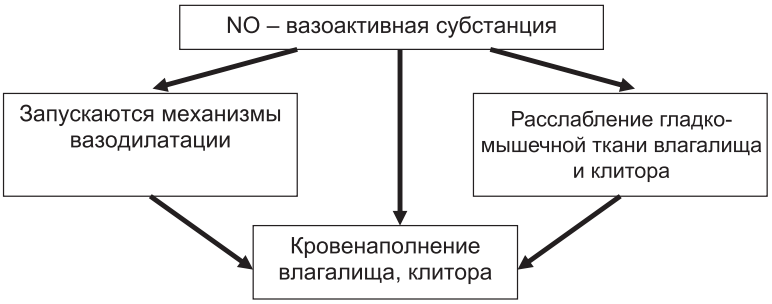


Рис. 3. Влияние NO, высвобождаемого эндотелиальными клетками под воздействием эстрогенов, на кровенаполнение половых органов

национным моментом в механизмах расслабления гладкомышечной ткани при достижении сексуального возбуждения [30–33].

Полученные нами данные позволили убедиться, что нарушения в этой системе взаимосвязей, обусловленные возрастным дефицитом, в первую очередь эстрогенов, приводит к развитию атрофических изменений со стороны урогенитального тракта и являются «пусковым механизмом» развития каскада сексуальных дисфункций у женщин данной возрастной группы. Несомненно, что при формировании сексуальных дисфункций преобладает круговая модель взаимосвязей и взаимоотношений. Каждый причинный фактор непосредственно отражается на последующих изменениях, заключая пациента в «порочный круг» причинно-следственных взаимоотношений (рис. 3).

Мы убедились, что нарушения состояния сексуального здоровья в большей или меньшей степени выраженности были установлены почти у всех обследованных женщин данной возрастной группы.

Важно отметить, что сексуальные дисфункции у большинства из обследованных пациенток сочетались с разочарованием, снижением самооценки, угнетением, раздражительностью и предопределяли возникновение психоэмоциональной нестабильности и депрессий у многих из них, по принципу «обратной связи» передавались их партнерам. Однако женщины на такие нарушения, как правило, не обращали внимания и за специализированной сексологической помощью не обращались. В то же время, 18 (94,0%) пациенток первой и 15 (68,2%) – второй групп связывали сохранение сексуальных отношений и сексуальной востребованности с показателями жизненной активности, эмоциональной насыщенности.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости адекватных действий по своевременному предупреждению возникновения сексуальных дисфункций у женщин в период менопаузы, их диагностике и коррекции, особенно значимых на ранних этапах их формирования.

На фоне проводимой терапии с включением Трибестана уже через один месяц от начала использования препарата было отмечено улучшение общего состояния, ликвидация депрессии, эмоциональной лабильности, нормализация сна, некоторое улучшение любрикации, сопровождающееся динамикой к улучшению скорости объемного кровотока влагалища и клитора у пациенток данной возрастной группы (рис. 2).

На фоне приема Трибестана в большинстве случаев пациентки обеих групп отметили достижение эмоционального комфорта. Это непосредственно сказалось на улучшении общего самочувствия, интенсивности и качестве половых отношений.

На фоне проводимой терапии у большинства женщин (50,0% первой и 31,9% второй группы) отмечено повышение частоты половых контактов, сопровождающихся достижением эмоционального и физического удовлетворения. У этих же пациенток было отмечено уменьшение показателей pH слизистой оболочки влагалища от 5,4 до 6,5 в период покоя и его увеличение до 7,5–7,8 при сексуальной стимуляции. Скорость объемного кровотока аналогично возрастала (от 2,5 до 3,5 см/с) и после видеоэротической стимуляции с использованием афродизиаков – до 4,5–5,5 см/с. Полученные результаты свидетельствуют об явной тенденции к улучшению вазоконгестии и кровенаполнения сосудов половых органов при сексуальной стимуляции и достижения психоэмоционального комфорта на фоне приема Трибестана.

Недостаточный сексуальный эффект при назначении Трибестана у некоторых женщин обусловлен значительными изменениями микробиоценоза (порой системными) слизистых оболочек урогенитального тракта в течение длительного периода менопаузы (более 5 лет). К тому же 8 (40,0%) женщин первой и 7 (31,8%) второй группы за период наблюдения ссылались на большие психоэмоциональные нагрузки, обусловленные семейными стрессами, экономическими и социальными проблемами.

Таким образом, мы в очередной раз убедились, что менопауза – один из наиболее убедительных доказательных моментов, подтверждающих наличие прямой связи между изменениями концентрации половых стероидов, частотой и степенью возрастных нарушений, непосредственно воздействующих на состояние сексуального здоровья женщины.

Причем, наиболее частыми сексологическими жалобами у обследованных женщин менопаузального возраста являются:

- недостаточное или сниженное сексуальное желание;
- физические или психологические трудности при формировании сексуального возбуждения;
- затруднения при достижении оргазма;
- снижение любрикации на фоне атрофических изменений урогенитального тракта;
- дискомфорт и болевые ощущения непосредственно при половом акте;
- дискомфорт при общении с половым партнером.

В дополнение к этим проблемам женщины высказывают сожаление об изменении формы, размеров, эластичности их тела по сравнению с его характеристиками в прошлом.

В результате проведенных исследований установлено, что Трибестан оказывает положительное системное воздействие на различные параметры функционального состояния в период возрастных изменений, что в значительной мере определяет степень сохранения сексуального здоровья женщин данной возрастной группы. Достижение такого результата несомненно способствует повышению качества жизни пациенток элегантного возраста.

ТРІБЕСТАН

оригінальний рослинний препарат

НЕГОРМОНАЛЬНИЙ СТИМУЛЯТОР РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Надасть сил, поверне впевненість!

- ☑ Стимулює продукцію статевих гормонів
- ☑ Зберігає гормональний баланс
- ☑ Відновлює репродуктивні функції

Екстракт якірців сланких 250 мг № 60

Р.П. № UA/4050/01/01 від 04.08.10.

sopharma® PHARMACEUTICALS

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування.
Побічні ефекти: Можливі реакції підвищеної чутливості. При прийомі до їди препарат може спричинити подразнювальну дію на слизову оболонку шлунку.

Виробник «СОФАРМА» АТ, Болгарія.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith L., Mulhall J., Deveci S., Monaghan N., Reid M. Sex after seventy: a pilot study of sexual function in older persons// J Sex Med. – 2007. – Vol. 4, № 5. – P. 1247–1253.
2. Nicolosi A., Laumann E., Glasser D., Moreira E., Paik A., Gingell C. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: The global study of sexual attitudes and behaviors // Urology. – 2004. – Vol. 64. – P. 991–7.
3. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: definitions and classifications// J Urol. – Vol. 163. – 2001. – 888 p.
4. Is the Sexual satisfaction of Postmenopausal Women Enhanced by physical and Pelvic Floor muscle Training? Lara L.A., Montenegro M.I., Franco M.M., Abreu D.C., Rosa A.C. //J. Sex Med. – 2012. – Vol. 9. – P. 218–223.
5. Schwenkhagen A. Hormonal changes in menopausal and implication sexual health.//J Sex Med. – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 220–6.
6. Romashchenko O., Gorpinchenko I., Melnikov S. Estimation of the indices of the sexual health of women of the reproductive and menopausal age // J Sex Med. – 2006. – Suppl. 3, Vol. 3. – MP-04-116. – P. 214.
7. Treatment of hypoactive Sexual Desire Disorder in Premenopausal Women: Efficacy of Flibanserin in the DAISY Study. Throp J., Simon J., Dattani D., Taylor I., Kimura T // J Sex Med. – 2012. – Vol. 9. – P. 793–804.
8. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. BMJ 2003; 326: 45–7.
9. Nappi R., Salonia A., Traish A., Kodiglu A., Goldstein I. Clinical biologic pathophysiologies of women's sexual dysfunction.//J Sex Med. – 2005. – Vol. 2. – P. 4–25.
10. Sexual satisfaction and relationship happiness in midlife and older couples in five countries. Heiman J.R., Long J.S., Smith S.N., Fisher W.A. // Arch Sex Med. – 2011. – Vol. 40. – P. 741–753.
11. May K, Riley A. Sexual function after 60. J Br Menopause Soc 2002; 8: 112–14.
12. Milsom I. Symptoms, diagnosis and treatment of vaginal atrophy. / Br Menopause Soc 2002; 8: 115–6.
12. Burger H.G. Androgen production in women. Fertil. Steril. 2002; 77:3–5.
13. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия). Под ред. акад. В.И. Кулакова и член-корр. Е.В. Вихляевой. – М., 1996.
14. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 558 с.
15. Farage M., Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina //Arch Gynecol Obstet, 2006. – Vol. 273. – P. 195–202.
16. Балан В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств //Consilium medicum. – 2003. – № 5 (7). – С. 413–417.
17. Laumann E, Park A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States, prevalence and predictors// JAMA 1999; 281: 537–44.
18. Bachmenn G., Leiblum S. The impact of hormones on menopausel sexuality: A literature review //Menopause. – 2004. – Vol. 11. – P. 120–30.
19. Есефидзе Ж.Е. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе//РМЖ. – 2001. – № 9. – С. 370–373.
20. Kubl H. Pharmacokinetics of estrogens and progestogens// Maturutas. – 1999. – № 12. – С. 171–197.
21. Царева Н.В. Состояние шейки матки у женщин в постменопаузе до и в процессе заместительной гормональной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998.
22. Nappi R., Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning // The journal of Sexual Medicine. – 2009. – Vol. 6, № 3.
23. Руководство по эндокринной гинекологии под. ред. Е.М. Вихляевой. – М., 2000. – 765 с.
24. Прилепская В.Н., Кулаков В.И., Тизини Г. Лечение урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе препаратом овестин //Акушерство и гинекология. – 1996. – № 32. – С. 37–39.
25. Пушкарь Д.Ю., Дьяков В.В., Годунов Б.Н. Овестин в подготовке к трансвагинальным операциям // Урология. – 2002. – № 5. – С. 34–36.
26. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормонотерапия //Лечащий врач. – 2003. – № 7.
27. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 6. – С. 12–15.
28. Lue T.F., Basson R., Rosen R., et al. Sexual Medicine. Sexual Dysfunction in Men and Women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction – Paris. Edition, 2004. – 991 p.
29. Здравомыслов В.И., Анисимова З.Е., Либих С.С. Функциональная женская сексология. – Алма-Ата: Казахстан, 1985. – 269 с.
30. Горпинченко И.И., Ромащенко О.В., Мельников С.Н., Головинов В.А., Билоголовская В.В. Диагностика сексуальных дисфункций у женщин //Репродуктивное здоровье женщины, № 4 (33). – 2007. – С. 49–53.
31. Uckert S., Waldkirch E., Sonnenberg J. et al. Cyclic AMP- and cyclic GMP-binding protein kinases in the human vagina: Expression and colocalization with eNOS, VIP and PGP 9,5 // J Sex Med. – 2008. – Suppl. 2, Vol. 5. – MP-01-081. – P. 72.
32. Burnet A.I., Calvin T.C., Silver R.I. Immuno-chemical description of nitric oxide synthase isoforms in human clitoris //J Urol, 1997; 158(75):278.
33. Burger H. The menopausal transition-endocrinology //J. Sex Med. – 2008. – Vol. 5. – P. 2266–73.

Трансформація кваліфікаційних характеристик спеціаліста з управління охороною здоров'я

М.В. Шевченко
ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», м. Київ

У статті представлено пропозиції щодо внесення змін до чинних кваліфікаційних характеристик керівників закладів охорони здоров'я, які трансформовано відповідно до вимог Національної рамки кваліфікацій.
Ключові слова: *Національна рамка кваліфікацій, компетенції, управління, керівник, спеціаліст.*

Ефективність управління кадровим потенціалом організаторів охорони здоров'я безпосередньо залежить від збалансованої взаємодії об'єктивних (кадрова політика держави, правова база реформування кадрової служби, фінансування кадрової роботи) і суб'єктивних факторів (якість професійної підготовки, кваліфіковане проведення кадрової роботи на всіх рівнях управління охороною здоров'я) [1–3]. Сьогодні при проведенні реформування системи охорони здоров'я виникла потреба не лише забезпечення лікувально-діагностичного процесу, а й вирішення фінансово-економічних, правових, морально-етичних та інших проблем керівниками закладів охорони здоров'я, що насамперед пов'язано із внесенням змін до Основ законодавства про охорону здоров'я України [4]. Адже у «Довіднику кваліфікаційних характеристик професій працівників» (Випуск 78. Охорона здоров'я) [5] надано кваліфікаційні характеристики на керівників за типами закладів охорони здоров'я (наприклад, головний лікар центральної міської, центральної районної та районної лікарень). Відповідно до нової редакції Основ законодавства про охорону здоров'я від 07.11.2011 № 3611-VI надання медичної допомоги поділяється за її видами та відповідно передбачено її надання у відповідних закладах охорони здоров'я (центрах ПМСД, багатопрофільні лікарні інтенсивного лікування, лікарні відновного (реабілітаційного), планового лікування, спеціалізовані медичні центри, хосписи, консультативно-діагностичні центри).

Крім того прийняття Національної рамки кваліфікацій (затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 23.11.2011 № 1341) [6] спонукає до внесення змін до чинних кваліфікаційних характеристик керівників закладів охорони здоров'я для забезпечення зв'язку між ринком освітніх послуг та ринком праці, приведення у відповідність обсягів, напрямків та якості професійної освіти і навчання до потреб роботодавців, підвищення ролі в цих процесах соціальних партнерів, суб'єктів господарювання, що й зумовило актуальність даного дослідження.

Мета роботи – розробити нову редакцію кваліфікаційної характеристики спеціаліста з управління охороною здоров'я відповідно до вимог Національної рамки кваліфікацій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на основі аналізу навчальних модулів Програми післядипломної підготовки керівників закладів охорони здоров'я за спеціальністю «Управління охороною здоров'я», положень діючих кваліфікаційних характеристик професій керівників «Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників» (Випуск 78. Охорона здоров'я), затвердженого наказом МОЗ України від 29.03.2002 № 117 «Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників» [1]. Використано аналітичний, бібліосемантичний, порівняльний методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні в Україні керівниками закладів охорони здоров'я працюють переважно лікарі, які мають значний досвід та високу кваліфікацію із медичної спеціалізації, проте не мають спеціальної підготовки з питань управління охороною здоров'я. Наявність спеціальної освіти не є пріоритетною ознакою при призначенні на посаду керівника закладу охорони здоров'я. Міжнародний досвід країн із розвинутою системою охорони здоров`я свідчить про доцільність керівництва багатопрофільних медичних закладів спеціалістами за фахом *«Health Service Management» або «Health Care Management»*.

Підготовка кадрів із управління охороною здоров'я вже здійснюється в Україні: за спеціальністю 8.150000 «Державне управління», спеціалізація «Управління охороною здоров'я» (започатковано в Національній Академії державного управління при Президентові України); підготовка спеціалістів (Харківська медична академія післядипломної освіти) та магістрів (Міжрегіональна академія управління персоналом, Донецька державна академія управління, Києво-Могилянська Академія) на базі вищої медичної освіти за спеціальністю «Менеджмент організацій»; підготовка бакалаврів та спеціалістів на базі ОРК «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина» (Міжрегіональна академія управління персоналом, Черкаська академія менеджменту); професійне спрямування орієнтоване на менеджмент в галузі охорони здоров'я (Міжрегіональна академія управління персоналом).

Одночасно діє система вдосконалення професійної майстерності спеціалістів з організації та управління охороною здоров'я, яка має багаторічний досвід та не відрізняється від подібної для лікарів інших спеціалізацій. Організатори охорони здоров'я навчаються на тематичних курсах, присвячених актуальним проблемам організації охорони здоров'я: менеджмент і маркетинг в охороні здоров'я; економічні проблеми охорони здоров'я; організація первинної медико-санітарної допомоги; організація медичної допомоги сільському населенню; інформаційне забезпечення охорони здоров'я тощо.

З метою забезпечення високого рівня компетентності в управлінні медичним закладом, отриманні слухачами практичного досвіду управління змінами на політичному та організаційному рівнях, розумінні епідеміологічних факторів, політичного, економічного та соціального контексту управління охороною здоров'я і політичного процесу та стратегій розроблена та реалізується Програма післядипломної підготовки керівників закладів охорони здоров'я за спеціальністю «Управління охороною здоров'я». Ця Програма (тривалістю навчання 18 міс: очно-заочна форма навчання: очна форма – 7 міс, заочна – 11 міс) – інтенсивна, спеціалізована, модульна програма навчання для отриман-

ня освітньо-кваліфікаційного рівня «Спеціаліст» з управління охороною здоров'я.

Як зазначено вище, постановою Кабінету Міністрів України від 23.11.2012 р. №1341 «Про затвердження Національної рамки кваліфікацій» рекомендовано використовувати Національну рамку кваліфікацій (НРК) як системний і структурований за компетентностями опис кваліфікаційних рівнів.

За **основу** при трансформації кваліфікаційної характеристики спеціаліста з управління охороною здоров'я використано **рівень 8 НРК** – «Здатність розв'язувати комплексні проблеми в галузі професійної та/або дослідницько-інноваційної діяльності, що передбачає глибоке переосмислення наявних та створення нових цілісних знань та/або професійної практики» та положення **Програми післядипломної підготовки керівників медичних закладів за спеціальністю «Управління охороною здоров'я»**, яка розроблена провідними науковцями у сфері управління охороною здоров'я та експертами проекту Європейського Союзу «Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні» (2009).

Виходячи з наведеного вище пропонуємо проект кваліфікаційної характеристики спеціаліста з управління охороною здоров'я, розроблений у ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України» який включає Перелік компетенцій спеціаліста з управління охороною здоров'я (знання; уміння; комунікація; автономність і відповідальність) та види діяльностей (завдання та обов'язки, що ґрунтуються на компетенціях спеціаліста з управління охороною здоров'я).

Спеціаліст з управління охороною здоров'я в рамках компетенції «**Знання**» повинен мати:

– найбільш передові концептуальні та методологічні знання в галузі професійної діяльності, у тому числі основи медичного законодавства і права, менеджменту, біостатистики та доказової медицини, маркетингу в охороні здоров'я, інформаційний та організаційний менеджмент; управління фінансами та економіку охорони здоров'я, страхування, управління кадрами, управління якістю, стратегічне та бізнес-планування; управління матеріально-технічними ресурсами, провідний досвід країн світу щодо організації та управління системами медичного обслуговування;

– стратегічні пріоритети та плани розвитку закладу охорони здоров'я, його внутрішньої та зовнішньої діяльностей з постійною орієнтацією на потреби споживачів (пацієнтів), засновників (власників), стратегії розвитку закладу охорони здоров'я та значення планування в його управлінні;

– основи державної соціальної політики та політики в галузі охорони здоров'я в умовах суспільних трансформацій;

– Конституцію України, акти законодавства, нормативні документи, що стосуються галузі охорони здоров'я, основи медичного, господарського і трудового права, основи міжнародного та європейського законодавства з питань охорони здоров'я, практику застосування чинного законодавства, основи стратегічного та оперативного планування;

– принципи оперативного і прогнозного (перспективного, стратегічного) аналізу, використання статистичного, економіко-математичного й інших методів економічного аналізу, принципи обрахунку вартості медичної допомоги, методи аналізу фінансових результатів діяльності закладу, основи бізнес-планування господарської діяльності;

– принципи оцінювання медичної, фінансової та господарської діяльності закладу і його підрозділів, порядок укладання і виконання договорів, методи управління кадровими ресурсами, сучасні теорії управління персоналом та його мотивації; форми і системи оплати праці, стимулювання; методи оцінювання працівників та результатів їхньої праці; методологію прийняття управлінських рішень, технології інформаційного забезпечення управління, засоби обчислювальної техніки, комунікацій та зв'язку;

– соціально-економічну та демографічну ситуацію на території, показники стану здоров'я населення, сучасні економічні, організаційні, медичні та управлінські технології, напрямки і принципи розвитку менеджменту, маркетингу, комерційної діяльності;

– основи економіки охорони здоров'я та економічну термінологію, основи податкової справи та бухгалтерської звітності, оцінювання ризиків;

– підходи до управління якістю медичної допомоги.

В рамках компетенції «**Уміння**»:

розробляти пропозиції (проекти) щодо визначення стратегічних цілей і завдань розвитку галузі охорони здоров'я на основі результатів системного аналізу соціально-економічного стану розвитку держави;

визначати технологію управління системою, що є раціональною за ознаками досягнення мети діяльності та застосовуваними ресурсами з урахуванням особливостей системи охорони здоров'я на основі використання технології типових методів управління;

здійснювати планування, організацію та контроль виконання завдань державних, регіональних, галузевих (міжгалузевих) програм і проектів розвитку відповідної території чи галузі, застосовуючи різні види планування;

визначати раціональну структуру і збалансованість ресурсів закладів охорони здоров'я, їх підрозділів засобами управління на принципах раціональної організації праці;

визначати ефективність діючих форм і методів державного управління за результатами аналізу програм розвитку територій, галузі, вітчизняного і зарубіжного досвіду їхньої реалізації в контексті європейської інтеграції, використовуючи методи порівняльного та інституційного аналізу;

– оцінювати стан здоров'я населення за допомогою статистичних методів, проводити аналіз ресурсного забезпечення та діяльності закладу на підставі медико-статистичної інформації, працювати з сучасними системами електронної медичної інформації, розробити план інформатизації закладу, використовувати сучасні класифікатори, застосовувати телемедичні технології;

– в межах чинного законодавства залучати додаткові джерела фінансування, розробляти статут закладу, інші засновницькі та установчі документи, застосовувати різні системи оплати праці для мотивації персоналу, проводити оцінювання різних систем фінансування охорони здоров'я, а також доцільності та можливості використання різних форм господарської діяльності в конкретних умовах, розробляти пропозиції щодо формування єдиного медичного простору на території району, області з залучення медичних закладів різної форми власності, проводити аналіз фінансово-економічної служби з позицій системного підходу, посадових інструкцій та функціональних обов'язків працівників фінансово-економічної служби, фінансової звітності, розробляти заходи з покращання фінансових показників діяльності, визначати вартість надання медичної допомоги, фінансових активів з урахуванням інфляції, здійснювати оцінювання інвестиційної привабливості вибраного напрямку діяльності, проведення закупівлі медикаментів, витратних матеріалів, обладнання та їх ефективне використання;

– забезпечувати виконання єдиних санітарно-гігієнічних вимог до внутрішніх процесів закладу та застосовувати принципи побудови системи управління якістю медичної допомоги;

– забезпечувати дотримання ліцензійних умов медичної практики та підготовку медичного закладу до акредитації;
– застосувати методи клінічної епідеміології, біостатистики та доказової медицини для рішення задач клінічної практики та управління закладом;
– працювати із страховими компаніями на засадах добровільного медичного страхування, застосовувати в своїй практичній діяльності документи по страхових випадках, формувати пакети медичної документації по страхових випадках;
– використовувати досвід провідних країн щодо організації та управління системами медичного обслуговування.

В рамках компетенції «**Комунікація**»:
– знати правила ділового етикету та ведення переговорів;
– організувати та проводити переговори та офіційні виступи;
– співпрацювати з засобами масової інформації;
– спілкуватися в діалоговому режимі з власником/засновником та уповноваженим ним органом, головним розпорядником бюджетних коштів, громадою, споживачами (пацієнтами), органами державного управління охороною здоров'я, місцевою владою, медичними та громадськими організаціями;
– забезпечувати взаємодію з власником/засновником та уповноваженим ним органом, головним розпорядником бюджетних коштів та виконання договорів на медичне обслуговування;
– представляти заклад та відстоювати його інтереси у державних, судових, страхових та арбітражних органах, органах місцевого самоврядування та приватних структурах;
– забезпечувати формування команди (відбір, визначення функціональних обов'язків, безперервний професійний розвиток кадрів тощо), налагоджувати та ефективно використовувати комунікації в закладі;
– вирішувати конфліктні ситуації, питання трудової дисципліни;
– забезпечувати формування і розвиток корпоративної культури закладу.

В рамках компетенції «**Автономність та відповідальність**»:
– забезпечувати орієнтацію діяльності закладу на досягнення найкращого результату, навіть за умов обмежених наявних ресурсів;
– ініціювати впровадження змін, удосконалених процесів, процедур, стандартів та вимог, нові інформаційних та медичних технологій;
– забезпечувати управління технологічними процесами, матеріально-технічними ресурсами; здійснювати соціально-економічне обгрунтування прийнятих рішень;
– забезпечувати делегування, моніторинг, контроль, звітність, організацію, координацію, регулювання, аналіз, визначення причин незадовільного функціонування та прийняття рішень щодо їх усунення і власне прийняття управлінського рішення;
– укладати договори на медичне обслуговування та інші господарські договори і контракти;
– здійснювати моніторинг результатів медичної діяльності, використання фінансових, кадрових та матеріально-технічних ресурсів і своєчасного підведення підсумків;
– використовувати та розвивати особисті лідерські здібності, застосовувати методи самоменеджменту та стресостійкості в сучасних умовах діяльності закладу;
– нести відповідальність за навчання персоналу;
– забезпечувати формування и розвиток корпоративної культури закладу.

ВИСНОВКИ

Таким чином, для трансформації посад з розділу «Керівники» до вимог Національної рамки кваліфікацій необхідно внесення змін до «Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників системи охорони здоров'я» шляхом впровадження нової уніфікованої кваліфікаційної характеристики «Спеціаліст з управління охороною здоров'я» .

Перспективи подальших досліджень полягають у вирішенні проблем підготовки висококваліфікованих та мотивованих до ефективної праці організаторів охорони здоров'я для впровадження механізму стимулювання фахівців до підвищення рівня кваліфікації (компетенцій) протягом усього життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Oxford Policy Management. Report on the Development of Key Functions in Policy and Strategy Development of the Ministry of Health. Astana, Kazakhstan., 2010. – P. 10–11.
2. Руженская Е.В. Изучение профессиональных характеристик как элемент оптимизации управления кадровым потенциалом организаторов здравоохранения : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» / Е.В. Руженская. – М., 2004. – 24 с.
3. Сучков А.В. Психолого-акмеологические основания формирования готовности организаторов муниципального здравоохранения к профессиональной деятельности: Автореф. дис. ... канд. психолог. наук: спец. 19.00.13 «Психология развития, акмеология (психологические науки)» / А.В. Сучков. – М., 2011. – 24 с.
4. Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги» // Відомості Верховної Ради України. – 2012. – № 14. – С. 624.
5. Постанова Кабінету Міністрів України від 23.11.2012 р. № 1341 «Про затвердження Національної рамки кваліфікацій» // Офіційний вісник України. – 2011. – № 101. – С. 15.
6. Наказ від 29.03.2002 № 117 «Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20020329_117.html. – Назва з екрану.

Эссенциальные фосфолипиды и их лечебно-профилактические возможности в акушерстве

В.И. Медведь, А.С. Богданова, И.Н. Грицай
ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Общее представление о структуре и функции фосфолипидов в организме

Мембрана любой животной клетки – это липидный бислой, в котором расположены или, можно сказать, плавают молекулы белка (рисунок).

Основную структурообразующую функцию выполняет именно бислой, который состоит из фосфолипидов и гликолипидов. Пространственная организация молекул в мембране связана с тем, что молекула фосфолипидов содержит гидрофобную и гидрофильную части. Первая, представляющая собой углеводный радикал, направлена во внутрь, вторая – азотистое основание – в виде головки направлена наружу [15]. Эта наружная часть мембраны контактирует с одной стороны с цитозолем, со второй – с межклеточным пространством.

Двуслойная липидная мембрана практически непроницаема для ионов и большинства полярных молекул (исключение составляет вода). Вместе с тем, липидный бислой составляет окружение мембранных белков, которые выполняют разнообразные функции, в том числе функции ионных каналов. Фактически специализация мембран определяется составом входящих в них белков. Выполнение мембранными белками специфических функций сильно зависит от липидного окружения. Именно поэтому любое повреждение липидного бислоя влечет за собой нарушение многочисленных функций клеток, органов, систем органов.

Вышеописанные явления носят универсальный биологический характер, однако наиболее страдает от повреждения липидов мембран печень, поскольку этот орган на 80% состоит из мембран, а мембраны гепатоцитов наиболее богаты фосфолипидами. Помимо функций печени, от недостатка фосфолипидов страдает функция фертильности человека, причем как мужчины, так и женщины. Вероятно, не случайно основные источники получения фосфолипидов – это компоненты репродуктивных органов животных и растений (яйца птиц, бобы сои).

Основным представителем фосфолипидов как в живой природе, так и лекарственных препаратах этой группы является фосфатидилхолин. В печени, например, 70–80% всех фосфолипидов составляет фосфатидилхолин, в сперматозоидах – 30%, почках – до 40%.

Основной источник получения фосфолипидов в фармацевтической продукции – соевые бобы. С помощью технологий высокой очистки из них выделяют полиненасыщенные фосфатидилхолиновые молекулы, которые в совокупности называют эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) или субстанцией ЭФЛ. Они существенно отличаются от фосфолипидов клеточных мембран человека, среди которых преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты.

ЭФЛ являются одними из наиболее изученных гепатопротекторов. Их лечебный эффект реализуется путем встраивания непосредственно в структуру мембран поврежденных гепатоцитов, устраняя дефекты и восстанавливая их барьерную функцию [16]. Следует напомнить, что дезинтоксикационные возможности печени определяются прежде всего и в основном нормальным функционированием мембран, причем не только наружноклеточной, но и той, которая составляет внутриклеточные органеллы (митохондрии и др.). Поэтому очень важно, что ЭФЛ влияют на мембраны всех структур печени [17].

Нормализация структуры и функции клеточных мембран под влиянием ЭФЛ способствует снижению поступления в гепатоциты кислорода, тем самым уменьшая интенсивность перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов.

ЭФЛ были получены более 50 лет назад. За этот период их действие изучено в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Продемонстрировано благоприятное влияние ЭФЛ на электронно-микроскопическую структуру печени и биохимические процессы в печени при острых интоксикациях и лекарственных отравлениях. Это, в частности, выражалось в нормализации структуры мембран клеток и органелл, уменьшении жировой дистрофии и некроза гепатоцитов, торможении окисления липидов, снижении активности трансаминаз в крови. Очень важным эффек-

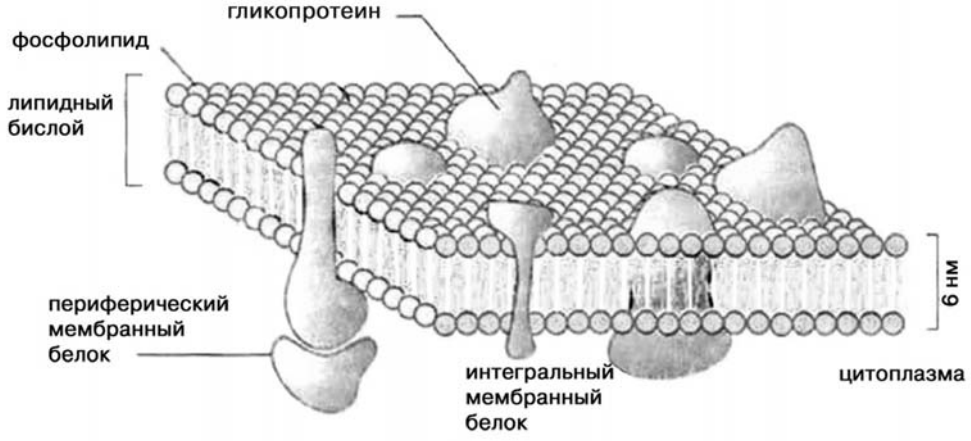


Рисунок. Строение мембраны клетки (пояснения в тексте)

том оказалось усиление регенерации печени и уменьшение процессов фиброза.

На животных также показано протекторное действие ЭФЛ при лучевых повреждениях, алкогольном и вирусном поражениях печени. Основным эффектом в этом случае является замедление процесса развития фиброза печени, что, вероятно, связано со способностью ЭФЛ активировать коллагеназу липоцитов. Кроме того, увеличивается число клеток, усиливающих продукцию фосфатидилхолина [17].

В экспериментальных исследованиях были установлены и многие другие механизмы лечебного действия ЭФЛ, в частности, снижение энергозатрат печени, преобразование нейтральных жиров и холестерина в формы с облегченным метаболизмом, стабилизация физико-химических свойств желчи, нормализация белкового обмена и детоксикационной функции печени [3].

Применение фосфолипидов при различных патологических состояниях у беременных

На сегодняшний день целесообразность применения гепатопротекторных препаратов в акушерско-гинекологической практике уже не вызывает сомнений и является клинически оправданным.

В литературе имеются данные о применении ЭФЛ с целью терапии и даже профилактики преэклампсии различной степени тяжести, которую в русскоязычных источниках нередко до сих пор называют поздним гестозом или просто гестозом. Не вдаваясь в дискуссию об адекватности этого термина, отметим, что в эпоху глобализации правильно использовать тот термин, который адекватно воспримут в любой стране мира.

В Национальном руководстве по акушерству под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой [18] приведен ряд клинических ситуаций, когда гепатопротекторная терапия рассматривается как важный компонент для оптимизации терапии:

- рвота беременных;
- профилактика и комплексная терапия гестозов;
- лечение фетоплацентарной недостаточности (ФПН);
- лечение заболеваний печени у беременных;
- токсические повреждения печени (в том числе медикаментозные).

В данной работе мы хотим остановиться на обзоре преимуществ эссенциальных фосфолипидов в терапии преэклампсии. Следует подчеркнуть, что при выборе гепатопротектора для беременной наряду с эффективностью необходимо обеспечить и безопасность препарата. Не случайно в методических указаниях под редакцией академика РАМН Э.К. Айламазяна «Коррекция нарушений фосфолипидного обмена в акушерстве и перинатологии» [1] ЭФЛ рекомендуются с целью профилактики и лечения беременных группы риска по развитию гестозов и плацентарной недостаточности.

Заслуживает внимания исследование, в котором ЭФЛ применяли у беременных с целью профилактики и с симптомами плацентарной недостаточности (ПН) [5]. Беременным в сроки 28, 32 и 36 нед с профилактической целью назначали ЭФЛ по 2 капсулы 3 раза в день во время еды в течение 2 нед. Беременным, у которых были признаки ПН, и женщинам из группы риска по развитию гестоза назначали ЭФЛ с 28 нед ежедневно до родоразрешения [11, 12]. Эффективность оценивали по клиническим наблюдениям, состоянию плаценты по данным УЗИ-скрининга, сердечному ритму плода, биохимическим показателям крови беременной [4].

Контрольную группу составили беременные группы риска по развитию гестоза (37,4%), которые не принимали ЭФЛ. В родах гестоз установлен в 21,4% случаев.

В основной группе беременные с риском развития гестоза составили 30,4% от всех наблюдаемых беременных. У тех женщин, которые регулярно применяли ЭФЛ, в родах диагноз гестоза установлен в 11,7% случаев. То есть количество различных форм гестозов в родах снизилось по сравнению с контрольной группой на 9,7%. Полученные данные подтверждают эффективность профилактического применения ЭФЛ в рекомендуемые сроки беременности.

Вторую группу, применяющую ЭФЛ, составили беременные с проявлениями ПН, подтвержденной при УЗИ-скрининге (изменения толщины, площади и объема плаценты) [4]. Всего зарегистрировано 68 случаев ПН у беременных – 37,15% от числа женщин с завершенной беременностью. Из них регулярно принимали ЭФЛ 2 капсулы 3 раза в сутки 48 беременных (что составляет 26,2% от числа завершивших беременность или 70,6% от числа беременных, имеющих признаки ПН). По результатам состоявшихся родов у всех 48 беременных, применявших с лечебной целью ЭФЛ, диагноз ПН установлен в стадии компенсации. У остальных 20 беременных, не принимающих ЭФЛ или принимавших нерегулярно, ПН имела место у 3 женщин в стадии декомпенсации, у 12 – в стадии субкомпенсации и только у 2 – в стадии компенсации. Клинические результаты исследований пациенток с ПН доказывают эффективность ЭФЛ. Также это подтвердилось биохимическими показателями АЛТ, АСТ [2]. Положительная динамика показателей по сравнению с исходным уровнем наблюдалась у 68% пациенток, принимающих ЭФЛ с профилактической целью в течение всего срока беременности, и у 42% пациенток с признаками ПН из группы риска. ПН характеризовалась снижением ХГ в сыворотке крови 25 беременных в период с 28 нед. На фоне приема ЭФЛ эти показатели улучшились у 56% беременных. Проанализировав результаты родов у женщин, получающих ЭФЛ в непрерывном режиме, можно говорить о безусловной эффективности применения ЭФЛ в комплексной терапии ФПН [19].

Следует рассмотреть, какие клинические предпосылки диктуют необходимость использования ЭФЛ у беременных. В условиях необходимости обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода и обеспечения его пластическим материалом происходит мобилизация функциональных резервов печени [13]. Увеличивается продукция многих гормонов, особенно эстрогенов и прогестерона, которые метаболизируются и инактивируются в печени. При беременности повышаются белково-синтетическая и детоксикационная активность печени, а значительное повышение концентрации эстрогенов усиливает воздействие стрессовых факторов на печень [10]. Повышенное образование пластических веществ ведет к накоплению липидов в мембранах клетки, что снижает проницаемость мембран и уменьшает в клетке интенсивность процессов захвата, транспорта и экскреции [9]. Начиная с четвертого месяца беременности, нарастают уровни сывороточного холестерина и триглицеридов, достигая своего максимума к родам. Повышение уровня холестерина приводит к повышению литогенности желчи.

Таким образом, ухудшение функционального состояния гепатоцитов экстраполирует свое влияние на все виды обмена и в конечном счете манифестируется энергодефицитом.

Проведение профилактической медикаментозной терапии с началом II триместра обусловлено тем, что в эти сроки беременности происходит наиболее интенсивный рост плода и плаценты, требующий адекватного кровоснабжения и оптимального энергетического обеспечения.

У беременных группы риска уже с этого срока начинает формироваться хроническая ПН и особенно остро проявляются признаки дезадаптации к развивающейся беременности [19].

Клинические исследования эффективности и безопасности ЭФЛ также многочисленны. Среди них есть и двой-

ные слепые, выполненные по всем принципам доказательной медицины. Суммируя результаты проведенных к настоящему времени клинических исследований, можно утверждать, что эффективность ЭФЛ доказана при алкогольной и неалкогольной болезни печени, токсических гепатитах, циррозе, остром и хроническом вирусном гепатите, вторичных поражениях печени при различных внепеченочных заболеваниях [6, 8].

Безопасность ЭФЛ для беременных и плода

ЭФЛ являются препаратами растительного происхождения, обладают высоким профилем безопасности, хорошо переносятся. Для достижения оптимального клинического эффекта требуется проведение длительной терапии (не менее 3 мес) адекватными дозами. До настоящего времени не зарегистрировано серьезных нежелательных реакций при лечении препаратами, включающими эту субстанцию. Это обусловлено прежде всего сходством ЭФЛ с фосфолипидами организма. При использовании моносубстанций ЭФЛ ни в одном из исследований также не отмечено канцерогенных и/или тератогенных влияний, что стало основой для применения ЭФЛ у беременных не только при хронических заболеваниях печени, но и при метаболических нарушениях [6] – гиперлипидемии, сахарном диабете, артериальной гипертензии. Безопасность при длительном приеме, хорошая переносимость и эффективность позволяют относить ЭФЛ к препаратам первой линии для данной категории пациенток.

Неоднократно оценивалась безопасность и эффективность ЭФЛ у детей, включая новорожденных. Отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений, нормализация биохимических показателей и снижение морфологической активности, что свидетельствует о клинической значимости препарата [14].

Основным компонентом для гепатопротекторного действия ЭФЛ является фосфатидилхолин [7]. В настоящее время считается, что содержание фосфатидилхолина – это ключевой момент для реализации свойств ЭФЛ, поэтому в препарате не должно быть менее 72% фосфатидилхолина.

Наша практика подтверждает эффективность и безопасность использования препарата Энерлив, который содержит от 73% до 79% (в среднем 76%) фосфатидилхолина – основного компонента клеточных мембран [17]. Фармтехнологами были максимально учтены требования безопасности: в отличие от других препаратов на основе ЭФЛ в составе Энерлива отсутствуют красящие компоненты (такие, как Е171 и Е172), а также стабилизатор (такой, как Е487). Кроме того, использование новой технологии разработки позволяет избежать образования потенциально опасных гидроперекисей, сохранить все заданные полезные свойства нативного продукта. Энерлив выпускается в форме мягких прозрачных желатиновых бесшовных капсул. В медицинской инструкции к препарату Энерлив содержится показание – токсикоз беременных, что также обосновывает выбор этого лекарственного препарата в акушерской практике. Энерлив назначают по 2 капсулы три раза в день во время приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости; поддерживающая терапия предполагает назначение Энерлива по одной капсуле трижды в сутки.

Итак, можно сформулировать основные положения использования препаратов данной группы у беременных:

1. ЭФЛ целесообразно включать в схему комплексной терапии ФПН ввиду безусловной эффективности [20].

2. Использование препарата Энерлив у беременных с преэклампсией способствует восстановлению функционального резерва печени и активизации компенсаторных гемодинамических трофотропных реакций плода [21].

3. Назначение Энерлива позволяет оптимизировать лечение пациенток с преэклампсией, что улучшает исходы беременности для матери и плода [21].

4. Профилактика и комплексная терапия преэклампсии с использованием Энерлива позволяют воздействовать на процессы адаптации к беременности и оптимизировать лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мозговая Е.В., Зайнулина М.С., Беляева Т.В. Коррекция нарушений фосфолипидного обмела в акушерстве и перинатологии / Методические указания для врачей акушеров и перинатологов / Под ред. акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна. – Санкт-Петербург, 2005.
2. Корпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика. – Санкт-Петербург. – 2001. – С. 321–322, 250.
3. Айламазян Э.К. Влияние экзогенных фосфолипидов на показатели липидного обмена у беременных с поздним токсикозом и их новорожденных // Акушерство и гинекология. – № 8, 1983.
4. Клиническое руководство по УЗД. – Том 2, раздел III. – М., 1995. – С. 52–75.
5. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. – М., 1991.
6. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. 2-е издание. – Санкт-Петербург, 1998. – 391 с.
7. Gundermann K. The “Essentiale» phospholipids as a membrane therapentic / Polish section of European Society of Biochemical Pharmacology. Institute of pharmacology and toxicology medical academy. – Szcecin, 1993.
8. Horejsova M., Urban J. The effect of polyenephosphatidyl choline in the treatment of liver steatosis and ultrasound findings // Cas. LekCesk. – 1994. – Vol. 133 (12). – P. 366–369.
9. Parris M. Phosphatidylcholine: a superior protectant against liver damage // Alt. Med. Rev. – 1996. – Vol. 1 (4). – P. 258–274.
10. Журавель Е.В., Дроговоз С.М. Фосфолипидные препараты в гепатологии: реалии и перспективы. – Провизор, № 12 (13). – 2001.
11. Бабак О.Я. Первый клинический опыт применения препарата Эссенциале Н на Украине // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 3.
12. Скакун Н.П. Клиническая фармакология и эффективность эссенциале при заболеваниях печени // Эксперим. и клин. фармакол. – 1993. – №1. – С. 69–75.
13. Скакун Н.П., Охримович Л.М., Шманько В.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь, 1995. – 272 с.
14. Туркина Т.И., Марченко Л.Ф., Сапелкина Л.В. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении детей, больных сахарным диабетом I типа // Мед. научн. и уч.-метод. журнал. – 2002. – № 9. – С. 82–87.
15. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клинические перспективы в гастроэнтерологии и гепатологии. – 2001. – № 4. – С. 8–14.
16. Владимиров Ю.А., Арчков А.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Медицина, 1979. – 258 с.
17. Гундерман К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2.
18. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой, 2009.
19. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству, 2006.
20. Федченко И.С., Волошина О.Б., Кристюк С.В., Митрофанова Е.М. Опыт применения Эссенциале в условиях женской консультации при наблюдении беременных женщин из группы риска по развитию гестозов и с проявлениями фетоплацентарной недостаточности // Альманах научных открытий, 2012.
21. Грищенко О.В., Лахно И.В., Сторчак А.В., Ткачев А.Э. Улучшение функционального резерва печени у беременных с преэклампсией: акценты на состоянии плода // Здоровье женщины, № 6 (72). – 2012.

Прогнозування та профілактика акушерської та перинатальної патології у жінок із безпліддям в анамнезі

Ю.П. Вдовиченко, А.М. Шлемкевич
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Київ

Результати проведених досліджень свідчать, що використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям різного ґенезу в анамнезі із застосуванням диференційованого підходу дозволяє істотно знизити частоту не лише репродуктивних втрат, але й основних акушерських і перинатальних ускладнень, що є вирішенням важливої проблеми сучасного акушерства.
Ключові слова: *вагітність, акушерська і перинатальна патологія, різні форми безпліддя, перинатальні наслідки.*

В умовах сьогодення проблеми материнства і дитинства є першочерговими у вирішенні основних Державних програм, присвячених охороні здоров'я України [1–3]. Останніми роками ВООЗ розроблено «Стратегію ризику», спрямовану на виявлення причин розвитку різних ускладнень вагітності і пологів, а також на пошук шляхів підвищення ефективності охорони материнства і дитинства. Особливості перебігу гестаційного процесу і його результатів значною мірою визначається станом материнського організму, який залежить від стану репродуктивної функції [4–6].

Останнім часом спостерігається підвищення частоти пологів у жінок, які лікувалися з приводу різних форм безпліддя, що пов'язане з широким впровадженням сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних технологій, особливо з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [4, 5]. У наш час немає єдиної думки щодо того, чи є різні причини безпліддя чинником ризику акушерських і перинатальних ускладнень. З одного боку, не стільки наявність безпліддя, скільки несприятливий преморбідний фон, несприятливо впливає на перебіг і результат вагітності [6–8]. Проте, на думку більшості авторів, наявність початкового жіночого безпліддя є серйозним чинником ризику, особливо для жінок, які тривалий час лікувалися і вимушені були використовувати ДРТ [9, 10, 12].

Незважаючи на наукові дослідження, присвячені вивченню вагітності та пологів у жінок з різними формами безплідності, на сьогоднішній день відсутній чіткий алгоритм ведення пацієнток як на передгравідарному етапі, так і під час гестаційного періоду. Крім того, відсутні методики прогнозування перинатальної патології і ефективної профілактики з урахуванням форми і методів лікування жіночого безпліддя. Не визначений алгоритм перинатального, ехографічного і клінічного моніторингу пацієнток у різні терміни вагітності, а також тактика їх розродження. Усе це свідчить про актуальність обраного наукового напрямку у вирішенні сучасної акушерської проблеми [11, 13].

Причини високого рівня акушерської і перинатальної патології у жінок з безпліддям різного ґенезу в анамнезі вивчені недостатньо і різні дослідники трактують їх неоднозначно. Відсутній диференційований підхід до профілактики акушерських і перинатальних ускладнень залежно від причин безпліддя [14].

Метою дослідження є вивчення основних аспектів прогнозування та профілактики клініко-патогенетичних аспектів невиношування вагітності та плацентарної недостатності і розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, які дозволять знизити частоту патології перинатального періоду у жінок з безпліддям в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 174 пацієнток віком від 19 до 45 років з безпліддям в анамнезі та плацентарною недостатністю і синдромом затримки розвитку плода (СЗРП) різного ступеня важкості в терміни від 17 до 41 тиж вагітності, які були розподілені на 2 підгрупи: 1-а підгрупа – 87 жінок з безпліддям різного ґенезу в анамнезі, які отримували під час даної вагітності загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи, 2-а підгрупа – 87 жінок з безпліддям різного ґенезу в анамнезі, які отримували під час даної вагітності запропоновані лікувально-профілактичні заходи, та 90 вагітних контрольної (3-ї) групи.

Вік жінок із безпліддям в анамнезі та високим ризиком розвитку невиношування і плацентарної недостатності з СЗРП був достовірно старший ($p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою, що зумовлено наявністю безпліддя різного ґенезу і тривалістю лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

У всіх трьох групах пацієнтки найчастіше були службовцями, причому в основних групах достовірно частіше ($p<0,01$). Проте серед жінок із безпліддям різного ґенезу в анамнезі в порівнянні з контрольною групою рідше зустрічалися домогосподарки ($p<0,01$), робітниці ($p<0,05$) і ті, хто навчається ($p<0,01$). За сімейним станом жінки контрольної групи частіше були в зареєстрованому шлюбі ($p<0,05$) і рідше жили громадянським шлюбом і були самотніми ($p<0,01$). При аналізі особливостей становлення менструальної функції ми звернули увагу на той факт, що у пацієнток основних груп частіше зустрічалося пізнє (після 15 років) менархе ($p<0,01$), тільки у пацієнток 1-й групи достовірно частіше цикл встановлювався через 6 міс ($p<0,05$), а решта всіх параметрів була без достовірних відмінностей ($p>0,05$). Розглядаючи вік початку статевого життя пацієнток по групах необхідно відзначити, що жінки з безпліддям різного генезу в анамнезі рідше починали статеве життя до 15 років ($p<0,05$) і частіше після 20 років ($p<0,05$). Ми вважали за доцільне проаналізувати використовувані методи контрацепції в контрольній групі та в основній до розвитку безпліддя. При цьому з однаковою частотою жінки використовували перерваний статевий акт, механічні засоби, посткоїтальні і оральні контрацептиви. У порівняльному аспекті пацієнтки з ендокринним і поєднаним безпліддям рідше використовували внутрішньоматкову контрацепцію ($p<0,001$).

Особливий інтерес представляють дані репродуктивного анамнезу. Так, пацієнтки основних груп достовірно рідше були першовагітними ($p<0,01$). Серед різних варіантів результату попередніх вагітностей найчастіше зустрічалися ар-

тифіційні (p<0,05) і мимовільні аборти (p<0,01). При аналізі початкової патології статевих органів слід зазначити, що в порівнянні з контрольною групою у жінок з безпліддям різного ґенезу в анамнезі частіше зустрічалися запальні процеси (p<0,001); патологія шийки матки (p<0,01) і порушення менструальної функції (p<0,001). СПЯ, кісти і кістоми яєчників зустрічалися в анамнезі лише у пацієнток основних груп.

Тривалість безпліддя складала в 1-й групі 4,3±0,4 року, а в 2-й – 4,5±0,5 року (p>0,05). Залежно від ґенезу безпліддя цей показник також достовірно не відрізнявся (4,1±0,4 року; 4,4±0,4 року і 4,7±0,5 року відповідно; p>0,05).

Лікування безпліддя різного ґенезу проводили згідно з існуючими протоколами МОЗ України.

Усі варіанти супутньої соматичної захворюваності частіше мали місце у пацієнток основних груп з переважанням серцево-судинних захворювань (p<0,01) і патології травного тракту (p<0,01).

Таким чином, як свідчать результати аналізу клінічної характеристики пацієнток з безпліддям різного ґенезу, вони складають групу високого ризику щодо розвитку акушерської і перинатальної патології за рахунок високої частоти початкового порушення репродуктивної функції унаслідок значного рівня патології статевих органів як запального, так і дисгормонального ґенезу. Крім того, привертає увагу і висока частота супутньої екстрагенітальної патології також різного ґенезу.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи полягали у використанні антибактеріальної та противірусної терапії, метаболічної терапії, корекції мікроциркуляції, комплексів вітамінів і мікроелементів.

Відмінними рисами застосування запропонованого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів були:

- поетапний підхід;
- індивідуальний підбір засобів залежно від ґенезу використовуваних методів лікування;
- послідовне використання додаткових препаратів з одночасним застосуванням лише 1–2 (винятково за потребою 3) з наступних засобів.

Розглядаючи питання ефективності використовуваних лікувально-профілактичних заходів, ми визнали за доцільне вивчити порівняльні аспекти акушерських і перинатальних результатів розродження залежно від причин безпліддя відповідно до підгруп.

При оцінюванні клінічного перебігу I триместра вагітності нам вдалося в 2,5 разу знизити частоту мимовільного переривання вагітності при одночасному зменшенні рівня порушень мікробіоценозу статевих шляхів (1-а група – 16,7% і 2-а – 10,0%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінювання клінічного перебігу I триместра вагітності нам вдалося в 2,5 разу знизити частоту мимовільного переривання вагітності при одночасному зменшенні рівня порушень мікробіоценозу статевих шляхів (1-а група – 16,7% і 2-а – 10,0%).

У II триместрі вагітності констатували зменшення рівня плацентарної недостатності (1-а група – 33,3% і 2-а – 23,3%); анемії вагітних (1-а група – 43,3% і 2-а – 35,0%) і прееклампсії (1-а група – 23,3% і 2-а – 16,7%), що зрештою дозволило в декілька разів знизити репродуктивні втрати в цей період вагітності (1-а група – 5,0% і 2-а – 0,8%).

Надалі, у III триместрі гестації наведені вище зміни збереглися і характеризувалися зниженням частоти основних акушерських ускладнень: плацентарної недостатності (1-а група – 43,3% і 2-а – 33,3%); анемії вагітних (1-а група – 41,7% і 2-а – 33,3%) і прееклампсії (1-а група – 30,0% і 2-а – 23,3%), що дозволило в декілька разів зменшити частоту передчасних пологів (1-а група – 3,3% і 2-а – 0,8%).

Описані вище відмінності істотно вплинули і на частоту основних ускладнень в пологах. Так, у 1-й групі відзначено зниження рівня передчасного розриву плодових оболонок (1-а група – 33,3% і 2-а – 26,7%); різних аномалій пологової діяльності (1-а група – 30,0% і 2-а – 21,7%) і дистресу плода (1-а група – 26,7% і 2-а – 20,0%). Це дозволило зменшити частоту кесаревих розтинів (1-а група – 23,3% і 2-а – 16,7%).

Серед основних перинатальних аспектів розродження слід зазначити істотну різницю інтра- і постнатальних втрат (1-а група – 4,2% і 2-а – 0,9%): асфіксії середнього (1-а група – 25,0% і 2-а – 9,9%) і тяжкого ступеня (1-а група – 12,5% і 2-а – 5,2%) при одночасному збільшенні числа дітей, народжених в задовільному стані (1-а група – 62,5% і 2-а – 84,6%). При цьому число дітей, що народилися, було на 4 більше при використанні пропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Таким чином, як свідчать результати проведених досліджень, використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям різного ґенезу в анамнезі із застосуванням диференційованого підходу, дозволяє істотно знизити частоту не лише репродуктивних втрат, але й основних акушерських і перинатальних ускладнень, що є вирішенням важливої проблеми сучасного акушерства.

Для підтвердження отриманих результатів ми вважали за доцільне провести порівняльне оцінювання результатів додаткових методів дослідження, причому безпосередньо перед розродженням, оскільки попередні результати є недостатньо інформативними.

Результати проведених ендокринологічних досліджень свідчать про достовірне зниження вмісту E2 в обох основних підгрупах у порівнянні з контрольною групою (p<0,05). При тому, що решта всіх параметрів була без достовірних відмінностей (p>0,05).

Отримані результати підтверджують високий рівень дисгормональних порушень у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі, а також їх залежність від алгоритму використовуваних лікувально-профілактичних заходів.

Вміст основних плацентарних білків напередодні розродження не зазнавав достовірних відмінностей відповідно до віку жінок з трубним та ендокринним безпліддям в анамнезі (p>0,05).

Отримані результати диктують необхідність вивчення порівняльних аспектів клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, а також стану новонароджених з використанням тих самих методологічних підходів.

Отже, результати даного етапу наших досліджень свідчать про взаємозв'язок форм безпліддя і частоти акушерських і перинатальних ускладнень відповідно до форм безпліддя у пацієнток, що, безумовно, необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Таким чином, результати комплексного оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу у пацієнток з різними формами безпліддя свідчать про наявність специфічних особливостей плацентарної дисфункції, яка відсутня у пацієнток з трубним фактором безпліддя, набуває компенсованого характеру при ендокринній формі – є основною причиною високої частоти перинатальної патології.

ВИСНОВКИ

Як свідчать результати проведених досліджень, використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям різного ґенезу в анамнезі із застосуванням диференційованого підходу дозволяє істотно знизити частоту не лише репродуктивних втрат, але й основних акушерських і перинатальних ускладнень, що є вирішенням важливої проблеми сучасного акушерства.

Прогнозирование и профилактика акушерской и перинатальной патологии у женщин с бесплодием в анамнезе

Ю.П. Вдовиченко, А.М. Шлемкевич

Результаты проведенных исследований показали, что использование предполагаемого алгоритма лечебно-профилактических мероприятий у женщин с бесплодием различного генеза в анамнезе с применением дифференцированного подхода позволяет существенно снизить не только частоту репродуктивных потерь, но основных акушерских и перинатальных осложнений, что является решением важной проблемы современного акушерства.

Ключевые слова: *беременность, акушерская и перинатальная патология, различные формы бесплодия, перинатальные исходы.*

Forecasting and preventive maintenance of obstetrical and perinatal pathologies at women with barreness in the anamnesis

J.P. Vdovychenko, A.M. Shlemkevich

Results of the spent researches have shown, that use of the offered algorithm of treatment-and-prophylactic actions at women wich application differentiated the ahhroach allows it is essential to lower not only freguency of reproductive losses, but also the cores obstetrical and perinatal complications that is the decision of the important problem modern obstetrics.

Kay words: *pregnancy, obstetrical and patology, varioys forms of barreness, perinatal outcomes.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Баскаков П.М. Програмоване ведення вагітності та пологів у жінок з неплідністю в анамнезі / П.М. Баскаков, Д.А. Бегліце // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 87–90.

2. Беглице Д.А. Пути снижения гестационных осложнений у женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе / Д.А. Беглице // Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клініч. імунології та мед. генетики: Зб. наук. праць. – К., Луганськ, 2008. – Вип. 11. – С. 15–20.

3. Бесплодный брак : Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: Гэотар-медиа, 2005. – 611 с.

4. Вдовиченко Ю.П. Неплідність у жінок з лейоміомою матки / Ю.П. Вдовиченко, Д.С. Ледін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 6. – С. 89–93.

5. Вовк И.Б. Новые возможности коррекции гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек и девушек / И.Б. Вовк, В.Ф. Петербургская // Репродуктив. здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 174–176.

6. Генитальный эндометриоз и бесплодие: IVF или хирургия? / Е.В. Коханевич, И.А. Судома, О.А. Берестовой [и др.] // Вісн. акушерів-гінекологів України. – 2007. – № 2. – С. 24–34.

7. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячолітъ / Н.Г. Гойда // Журн. практ. лікаря. – 2007. – № 5. – С. 2–6.

8. Данкович Н.А. Проблема бесплодия и пути ее решения / Н.А. Данкович // Сімейна медицина. – 2005. – № 1. – С. 10–13.

9. Жабіцька Л.А. Діагностика, лікування та профілактика трубного безпліддя: Дис... канд. мед. наук : 14.01.01 / Л.А. Жабицька. – К., 2009. – 182 с.

10. Здановский В.М. Хирургическое лечение трубно-перитонеального бесплодия лапароскопическим доступом / В.М. Здановский, Л.В. Фандеева // Пробл. репродукции. – 2008. – № 3. – С. 48–49.

11. Іванюта Л.І. Ендоскопія в діагностиці та лікування неплідності / Л.І. Іванюта // Вісн. акушерів-гінекологів України. – 2009. – № 2. – С. 3–7.

12. Литвак О.Г. Прогнозирование исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия: Дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / О.Г. Литвак. – М., 2009. – 123 с.

13. Марауі Резкі Бен Салах Прогнозування й профілактика ускладнень вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі: Дис... канд. мед. наук : 14.01.01 / Марауі Резкі Бен Салах. – К., 2008. – 205 с.

14. Сольский Я.П. Развитие охраны материнства и родовспоможения в Украине / Я.П. Сольский, Н.Г. Гойда, Т.Ф. Татарчук. – К.: Заповіт, 2008. – 399 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЗИ ЛУЧШЕ ВЫЯВЛЯЕТ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЧЕМ МАММОГРАФИЯ – УЧЕНЫЕ

Ежегодно, миллионы женщин планеты проводят маммографию груди, для выявления злокачественных опухолей, что стало огромным успехом в научном сообществе, а новое исследование, проведенное в Сиэтле, штат Вашингтон, доказало, что простое УЗИ, которое излучает звуковые волны, безвредные для организма при обнаружении злокачественных опухолей молочной железы, и работает гораздо лучше, чем маммография при которой вырабатывается ионизирующее излучение,сообщает word-science.ru

Сравнительный анализ, проведенный "Seattle Cancer Care Alliance (SCCA)", показывает, что уровень чувствительности выявления рака приборами УЗИ равен 97,7 процентам, а чувствительность маммографии только 60,9 процентов. Из 1208 случаев выявления рака груди, ультразвук обнаружил на 57 процентов больше вредных опухолей по сравнению с маммографией.

Констанц Лехман, доктор медицинских наук, директор радиологии в SCCA и ее коллеги отметили, что, как инструмент скрининга рака молочной железы среди женщин в возрасте от 30 до 39 лет, ультразвук является более безопасной и эффективной альтернативой маммографии. На таких бесспорных основаниях кажется разумным замена маммографии ультразвуком.

"У женщин моложе 40 лет, ультразвук лучше определяет злокачественные опухоли груди по сравнению с маммографией" сказала Констанц Лехман, выводы которой были недавно опубликованы в Американском журнале рентгенологии. Хотя Констанц Лехман по-прежнему рекомендует маммографию для женщин старше 40 лет, результаты ее исследования показывают, что она является неоправданным риском для организма.

health.unian.net

Обоснованность превентивного назначения L-аргинина в I триместре беременности при гестационной эндотелиопатии

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер
Винницкий национальный медицинский университет им.Н.И. Пирогова

В статье приведены результаты собственного проспективного исследования клинической эффективности превентивного назначения препарата, содержащего L-аргинин, в I триместре беременности при гестационной эндотелиопатии (ГЭ). Установлено, что в группе беременных, принимавших препарат L-аргинин, произошло достоверное ($p \leq 0,05$) снижение микроальбуминурии на 49,8% и повышение эндотелийзависимой вазодилатации на 50,2% по сравнению с исходными показателями. Кроме этого, у беременных, принимающих L-аргинин, отмечено снижение частоты акушерской патологии, ассоциированной с ГЭ. Это позволило обоснованно рекомендовать применение препарата, содержащего 0,57 г L-аргинина (3,4 г в сутки), в I триместре беременности на этапе доклинической манифестации акушерских осложнений, ассоциированных с ГЭ.

***Ключевые слова*:** *гестационная эндотелиопатия, L-аргинин, микроальбуминурия, эндотелийзависимая вазодилатация, I триместр беременности, профилактика.*

Стабильное развитие общества любой страны в значительной степени зависит от демографических перспектив, определяемых способностью населения к простому воспроизводству и замещению численности поколения родителей численностью поколения детей. Стойкая тенденция к сокращению численности населения вследствие снижения рождаемости и повышения уровня смертности ставит под угрозу будущее страны в целом. Негативные тенденции в воспроизводстве населения Украины обусловили отрицательный естественный прирост населения, который впервые был зарегистрирован в 1991 году (-0,8 на 1000 населения), а на сегодняшний день уровень рождаемости остается почти вдвое ниже уровня смертности [10].

В связи с тем что материнская, перинатальная смертность и смертность новорожденных считаются наиболее чувствительными барометрами социально-экономического благополучия страны, их выделяют из общей проблемы смертности. В структуре смертности и заболеваемости новорожденных патология перинатального периода занимает 98,2%. Формирование патологии в перинатальный период в 99,5% случаев связано с состояниями, возникающими во время беременности и в период родов (акушерская патология, пороки развития плода), и в меньшей мере – 0,5% – в первую неделю жизни. Среди акушерской патологии, приводящей к перинатальной заболеваемости и смертности следует отметить следующие: преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная дисфункция, задержка внутриутробного развития плода, отслойка нормально расположенной плаценты, перинатальные потери и другие.

Лечение большинства состояний, осложнивших течение беременности, к сожалению, малоперспективно, а при некоторых патологиях (преэклампсия тяжелой степени, эклампсия, HELLP-синдром, отслойка нормально расположенной плаценты и др.) требует досрочного родоразрешения. Невынашиванием заканчивается каждая десятая беременность. Прямые репродуктивные потери в Украине ежегодно составляют 36–40 тысяч нерожденных желанных детей. С каждым годом возрастает количество детей с малой массой тела (до 1000 г), а смертность в этой категории в 33 раза выше, чем у доношенных детей.

В современном акушерстве наметилась тенденция к использованию универсальных доказанных подходов к профилактике основных осложнений беременности [12, 16, 17, 19]. Однако при всей кажущейся четкости прописанных мер превенции в клинических протоколах оказания акушерской помощи большинство профилактических мероприятий явно запаздывают, так как применение их начинается со II триместра беременности (например, использование низких доз ацетилсалициловой кислоты, продуктов, содержащих омега-3-кислоты и препаратов кальция для профилактики преэклампсии) [12], хотя процесс нормальной плацентации, обеспечивающий физиологическое течение беременности, начинается уже с 3–4-й недели беременности и завершается к 16–20-й неделе беременности формированием зоны пониженной сосудистой резистентности в маточно-плацентарном контуре гемодинамики за счет исчезновения мышечного слоя сосудов. Именно с нарушением этого процесса на сегодняшний день связывают патогенез развития основных акушерских осложнений, которые описаны выше [7, 21, 22].

Существуют единичные отечественные и зарубежные исследования по применению ацетилсалициловой кислоты с ранних сроков беременности для профилактики преэклампсии и внутриутробной задержки развития плода [13, 18, 20, 23], препаратов магния и витаминов группы В для профилактики невынашивания беременности на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС) [3]. В нашей стране на этапе прегравидарной подготовки и с ранних сроков беременности предложено использование 400 мкг фолиевой кислоты [12]. Следует отметить, что это единственный препарат, включенный в клинические протоколы оказания акушерской помощи, который отвечает необходимости профилактики перинатальной патологии и смертности, возникшей в результате пороков развития плода.

Одной из ведущих причин нарушения формирования маточно-плацентарного кровообращения является дисфункция эндотелия, возникшая во время беременности или обусловленная беременностью, – гестационная эндотелиопатия (ГЭ). ГЭ – это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан A_2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [7–9]. При этом механизм их окончательной реализации не ясен.

В последние годы разработаны и продолжают совершенствоваться различные методы профилактики и лечения ГЭ, однако проблема далека от своего разрешения. Профилактическая коррекция эндотелиопатии, особенно до клинической манифестации патологии, позволяет значительно улуч-

шить перинатальные показатели [2]. Лечение перинатальных осложнений существенно не влияет на развитие плода, но согласно отдельным публикациям может стабилизировать его состояние, повысить устойчивость к гипоксии и подготовить плод к родоразрешению.

Учитывая патогенез развития данной патологии, представляет интерес изучение препаратов, обладающих эндотелийпротективным действием как к средствам превенции акушерских осложнений, ассоциированных с ГЭ [2].

Основная цель, которой пытаются достичь применением данных препаратов, – это увеличение синтеза оксида азота (NO) эндотелием. NO по сути своей является «лицом» эндотелия, поскольку в поддержании сосудистого гомеостаза обеспечивает регуляцию сосудистого тонуса; ингибирование адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования; регуляцию пролиферации и апоптоза; регуляцию оксидативных процессов; ингибирование лейкоцитарной адгезии. Причем NO осуществляет регулирование всех этих процессов со знаком «+», то есть оказывает защитно-позитивное влияние на все перечисленные функции, а значит, относится к числу наиболее востребованных в условиях патологии субстанций.

На основании проведенного комплексного изучения действия препаратов на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO можно в качестве потенциальных эндотелиопротекторов предложить следующие фармако-терапевтические группы: донаторы NO; активаторы эндотелиальной NO-синтазы; антиоксиданты; мембранопротекторы, содержащие «эссенциальные фосфолипиды»; цитопротекторы метаболического действия; гомеопатически потенцированные антитела к eNOS [5].

Эндотелиопротекторные эффекты исследованных препаратов на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO: природного донатора NO L-аргинина, активатора фермента NO-синтазы ресвератрола, антиоксиданта оксипиридинового ряда мексикора, препарата фосфоглив, содержащего в своем составе «эссенциальные» фосфолипиды, цитопротектора метаболического действия милдроната, гомеопатически потенцированных антител к eNOS (C_{12}, C_{30}, C_{200}) импазы, свидетельствуют о перспективности дальнейшего клинического изучения данных препаратов в качестве потенциальных эндотелиопротекторов [6, 14–16].

Однако большинство из этих препаратов противопоказаны при беременности в связи с недостатком достоверных данных об отсутствии у них тератогенного и эмбриотоксического действия (мексикор, фосфоглив, ресвератрол, милдронат) или концентрация действующего вещества, например в гомеопатическом препарате импаза, крайне низка для оказания биологического эффекта. В основном исследования по действию этих препаратов носят экспериментальный характер. Кроме этого, данные группы препаратов в принципе своего действия стимулируют эндотелий к выработке NO, что в скором времени приводит к истощению эндотелия. Поэтому крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать требуемые вещества. Таким образом, возникла необходимость в классе эндотелиопротекторных препаратов, которые не только стимулируют эндотелий к выработке NO, но и поставляют ему субстрат. Единственным веществом, необходимым для синтеза NO, является L-аргинин [1].

В данном аспекте нас заинтересовал отечественный препарат, состоящий из комбинации L-аргинина и аспарагиновой кислоты, ценные фармакологические свойства которого (антиоксидантное, цитопротекторное, антигипоксическое, дезинтоксикационное, антиастеническое, мембраностабилизирующее и непрямое вазодилатирующее) идеально вписываются в концепцию адекватной превенции гестационной патологии на фоне эндотелиопатии [1, 11].

Цель исследования: провести оценку фармакологической коррекции препаратом L-аргинина клинически неманифестированной ГЭ в I триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании приняли участие 126 беременных с ГЭ в сроке гестации от 6 до 12 нед без клинически манифестированной акушерской патологии. Средний возраст беременных составил 24,3±2,4 года. ГЭ диагностировали на основании значений микроальбуминурии (МАУ) (результат отношения альбумина к креатинину в моче) 3,4–33,9 (мг альбумина/ммоль креатинина) и результатов измерения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью ультразвукового допплерографического исследования плечевой и задней большеберцовой артерий менее 10% [4].

Соотношения альбумин/креатинин в моче определяли при помощи диагностических тестовых лент «МикроальбуФан» производства Pliva Lachema Diagnostika [4]. Тест для измерения альбумина в моче основан на принципе изменения цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков. Тест для измерения креатинина основан на реакции креатинина с 3,5-динитробензойной кислотой в щелочной среде. В зависимости от концентрации альбумина и креатинина в моче цветовая зона индикации на тестовой полоске приобретала соответствующую окраску. Оценку проводили путем сопоставления цветовой зоны индикации на тестовой полоске с эталонной цветной шкалой, которая добавляется фирмой-производителем.

Ультразвуковое исследование артерий с тестом Целермаера–Соренсена проведено на базе медицинского центра Медилюкс (г. Винница). С помощью ультразвукового аппарата фирмы Toshiba Xario XG и линейного датчика 12 МГц определяли в продольном срезе плечевой (на уровне нижней трети плеча) и задней большеберцовой артерии (на 3 см проксимальнее медиального надмыщелка и на уровне голеностопного сустава). Оценивали качество визуализации, их диаметр измеряли от линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки (в мм) в диастолу. Затем проводили пробу с реактивной гиперемией: артерии пережимали манжеткой манометра для измерения артериального давления, повышая давление на 50 мм рт.ст. от исходного систолического давления. Продолжительность окклюзии составляла 5 мин. После чего в фазе реактивной гиперемии (в течение 15 с после декомпрессии) регистрировали скорость кровотока на протяжении 60 с после декомпрессии (фаза максимальной вазодилатации). Эндотелийзависимую дилатацию артерий вызывала реактивная гиперемия в ответ на прекращение кровотока манжеткой, накладывающейся проксимально от места измерения. Диаметр и скорость кровотока оценивали до и после компрессии артерий.

Критериями исключения из проспективного исследования были: ожирение, хроническая гипертензия, сахарный диабет, АФС, почечная и/или сердечно-сосудистая патология, инфекционные заболевания, многоплодная беременность, курение, использование гормональных и внутриматочных контрацептивов до беременности, наличие в анамнезе родителей сердечно-сосудистых заболеваний, варикозной болезни.

Основную группу составили 74 беременные с эндотелиальной дисфункцией, которые в качестве превентивной терапии получали питьевой препарат, содержащий L-аргинин. Способ применения: по 5 мл (L-аргинина 0,57 г и аспарагиновой кислоты 0,43 г) внутрь 6 раз в день (суточная доза L-аргинина – 3,4 г). Основная группа в зависимости от значений ЭЗВД была разделена на три подгруппы: I подгруппа включала 34 (45,9%) беременные, у которых ЭЗВД была в пределах 7,5–9,9% (I степень ГЭ); II подгруппа состояла из

Таблица 1

Показатели МАУ и ЭЗВД в I триместре на фоне ГЭ и при физиологической беременности, n=145 (M±σ)

Группы исследования, количество исследованных	Подгруппы, количество исследованных	Показатели	
		МАУ (мг альбумина/ммоль креатинина)	ЕЗВД, %
Основная, n=68	I, n=34	9,7±1,8*	8,8±0,8*
	II, n=26	14,8±1,65*	4,9±0,7*
	III, n=8	19,5±1,6*	1,4±0,4*
Группа сравнения, n=47	I, n=23	7,5±1,8*	8,7±0,6*
	II, n=16	14,6±2,1*	5,1±0,7*
	III, n=8	19,5±1,6*	1,5±0,2*
Контрольная группа, n=30		2,8±0,8	20,1±2,8

Примечание: * p≤0,05 по сравнению с контрольной группой.

28 (37,8%) женщин с ЭЗВД – 3,0–7,4% (II степень ГЭ); в III подгруппу входили 12 пациенток (16,2%) с показателем ЭЗВД ниже 3,0% (III степень ГЭ). Продолжительность курса превентивной терапии составляла 10 дней. В группу сравнения вошли 54 беременные, которые в силу разных причин отказались от приема препарата, содержащего L-аргинин. Согласно степени ГЭ, определенной по результатам ЭЗВД, распределение по подгруппам в группе сравнения было следующим: I степень ГЭ – 26 беременных (48,1%) составили I подгруппу; II степень ГЭ – 18 пациенток (33,3%) включены во II подгруппу; III степень ГЭ – 10 женщин (18,5%) были включены в III подгруппу. Такие пациентки принимали по рекомендации участкового врача витамин Е, поливитамины, Магне-B_6. В контрольную группу вошли 30 беременных того же срока гестации без эндотелиопатии. Повторные измерения ЭЗВД проводили на 11-й день после начала превентивной терапии. МАУ определялась на 5-й и 11-й день исследования. Срок наблюдения за беременными был ограничен 20 нед гестации. Проспективное исследование проводили на базе городского клинического родильного дома № 1, г. Винница.

Данное исследование было одобрено этическим комитетом по биомедицинским исследованиям с участием человека при Винницком национальном медицинском университете им. Н.И. Пирогова. Все пациентки были осведомлены о цели исследования и подписали информированное согласие.

Достоверность наблюдавшихся при действии исследованного препарата изменений параметров как абсолютных, так и в приростах от исходного уровня, определяли разностным методом описательной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней ошибки средней арифметической (±m) и вероятности возможной ошибки (p), рассчитанной с использованием t-test для групп с различной дисперсией. Различия оценивали как достоверные при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения проспективного исследования из III подгруппы основной группы были исключены 4 беременные, которые через 3 сут перестали принимать препарат, содержащий L-аргинин, вследствие развития раннего гестоза. Двое пациентов II подгруппы основной группы на 2-е сутки приема препарата, содержащего L-аргинин, были госпитализированы в гинекологический стационар по причине начавшихся кровянистых вагинальных выделений (угрожающий выкидыш), что также послужило поводом для исключения этих женщин из группы исследования. Из группы сравнения были исключены 3 беременные из I подгруппы, по 2 из II и III по причине их выезда за пределы г. Винницы до окончания исследования, что делало невозможным проведение повторных тестов на МАУ и ЭЗВД. Таким образом, были проанализированы данные 68 беременных, принимающих препарат, содержащий L-аргинин, и 47 пациенток группы сравнения.

В табл. 1 приведены исходные результаты лабораторных и инструментальных исследований. Следует отметить, что у всех обследуемых беременных в I триместре повышению МАУ соответствовало снижение показателя ЭЗВД. Причем все показатели МАУ и ЭЗВД в основной и группе сравнения были статистически достоверны относительно беременных из группы контроля. Такую высокую σ при исследовании МАУ можно объяснить особенностями возможностей теста, в котором присутствуют только фиксированные величины.

Установлено, что после назначения внутрь препарата, содержащего L-аргинин, в дозе по 5 мл (L-аргинина 0,57 г и аспарагиновой кислоты 0,43 г) 6 раз в день (суточная доза L-аргинина – 3,4 г) у беременных в основной группе с ГЭ отмечалась четкая позитивная динамика показателей МАУ и ЭЗВД (табл. 2).

По результатам величин МАУ уже на 5-е сутки после начала превентивной терапии препаратом, содержащим L-аргинин, в дозе по 5 мл 6 раз в день внутрь отмечалось снижение изучаемых показателей в I подгруппе на 24,7%, у беременных II подгруппы на 17,6%, и в III – на 19,5% по сравнению с начальными данными. В то же время у беременных, которые не получали препарат L-аргинина, приведенные выше показатели увеличивались на 18,5%, 10,4% и 35,8% для I, II и III подгрупп соответственно относительно исходных величин. Приведенные результаты могут свидетельствовать об эффективности препаратов, содержащих L-аргинин, относительно динамики показателей одного из маркеров ГЭ с первых дней превентивной терапии.

Достаточно показательными стали результаты лабораторного и инструментального исследования беременных, которые были получены после 10-дневного курса превентивной терапии препаратом, содержащим L-аргинин. Показатели МАУ в основной группе снизились на 53,6%, 48,0% и 47,7% в I, II и III подгруппах соответственно относительно базисных. Напротив, показатели МАУ прогрессивно увеличились на 24,2%, 13,6% и 44,1% для I, II и III подгрупп соответственно по сравнению с исходящими результатами. Хотелось бы отметить достоверность ($p < 0,05$) изменений показателей МАУ основной группы относительно подгрупп беременных с ГЭ, не получавших с превентивной целью препарат, содержащий L-аргинин.

Подобная динамика сохранилась и для показателей ЭЗВД. В подгруппах беременных, получавших в качестве превентивной терапии препарат, содержащий L-аргинин (L-аргинина 0,57 г и аспарагиновой кислоты 0,43 г), вышеиз-

Таблица 2

Динамика показателей МАУ и ЭЗВД в I триместре при ГЭ на фоне терапии L-аргинином, n=145 (M±s)

Группы исследования, количество исследованных	Подгруппы, количество исследованных	Показатели		
		МАУ (мг альбумина/ммоль креатинина)		ЭЗВД, %
Основная, n=68	I, n=34	7,3±1,8*	4,4±0,8**	17,1±2,7**
	II, n=26	12,2±2,1*	7,7±1,8**	14,9±1,6**
	III, n=8	15,7±1,7*	10,2±2,1**	11,3±1,8**
Группа сравнения, n=47	I, n=23	9,2±1,4*	9,9±1,7*	8,3±1,3*
	II, n=16	16,3±2,2*	16,9±1,8*	3,5±0,5*
	III, n=8	30,4±8,3*	34,9±5,9*	0,4±0,1*
Контрольная группа, n=30		2,8±0,8	3,3±0,8	19,1±1,7

Примечание: * p≤0,05 по сравнению с контрольной группой; ** p≤0,05 по сравнению с группой беременных, не получавших препарат L-аргинина (группа сравнения).

ложенные результаты выводили пациенток из нозологической группы с подтвержденной дисфункцией эндотелия (ЭЗВД≤10%) в группы сомнительной реакции ЭЗВД (ЭЗВД=10,1–14,9%) и отсутствия эндотелиальной дисфункции (ЭЗВД≥15%). Так, в I подгруппе основной группы показатель ЭЗВД достоверно увеличивался на 48,5%, во II – на 67,1% и в III – на 87,6%, исходя из начальных результатов. Отмечалось большее увеличение ЭЗВД в рецессивных группах с ГЭ, что, по-видимому, связано с большей фармакотерапевтической эффективностью препарата, содержащего L-аргинин (суточная доза L-аргинина – 3,4 г), у пациентов высокой степени риска по манифестации акушерской и перинатальной патологии.

В группе сравнения у беременных, не получавших в качестве превентивной терапии препарат, содержащий L-аргинин, отмечалось стойкое снижение показателей ЭЗВД. Для пациенток I, II и III подгрупп данные показатели уменьшились соответственно на 46,0%, 31,4%, и 73,3% относительно исходных величин.

Последующие результаты проспективного исследования подтвердили нашу гипотезу относительно эффективности применения эндотелиотропных аддитивов, содержащих L-аргинин. В III подгруппе беременных с ГЭ, которые не получали препарат, содержащий L-аргинин, диагностировалась неразвивающаяся беременность у всех пациенток. В II подгруппе у 4 пациенток (25,0%) беременность завершилась спонтанным выкидышем. В I подгруппе у 5 пациенток (21,7%) диагностировали, по данным УЗИ, гиперплазию плаценты. В III подгруппе беременных основной группы у 2 пациенток наступило прерывание беременности. В одном случае причиной послужила истмико-цервикальная недостаточность в сроке 18 нед беременности, во втором – неразвивающаяся беременность в сроке 17–18 нед (в результате внутриутробного инфицирования). У всех остальных участников основной группы, которые получали препарат, содержащий L-аргинин, беременность проходила без особенностей.

Приведенные результаты и опубликованные ранее исследования позволили сформулировать концепцию патогенеза развития ГЭ. Стимуляция эндотелия характерна для I триместра нормально протекающей беременности и обеспечивает физиологическое формирование сосудистой системы мать–плацента–плод. Таким образом, патогенетические основы развития эндотелиальной дисфункции в этой системе закладываются уже в I триместре беременности. Наличие и сочетание предрасполагающих факторов приводит к активации естественных киллеров эндометрия CD 56+, продукции симметричных антител и переходу на тип Th1 иммунного ответа. Следствием изменения иммунного гомеостаза в зоне развивающего плодного яйца является неполноценная первая и вторая волна инвазии трофобласта в стенку матки, что приводит к нарушению гестационной перестройки спиральных артерий, сохранению мышечного слоя, неполной замене его фибриноидом. Это способствует сохранению способности спиральных артерий отвечать вазоконстрикцией на сосудосуживающие стимулы. Стойкая вазоконстрикция спиральных артерий приводит к локальной ишемии хориона и является пусковым моментом в развитии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе, приводящей к дисфункции плаценты. В результате происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарно-плодового кровотока с напряжением, а в дальнейшем и истощением функциональных возможностей защитных систем в комплексе «мать–плацента–плод», что приводит к нарушению метаболической, трофической и гормональной функций плаценты. Некоторые авторы высказывают предположение о формировании синдрома дисфункции эндотелия даже при физиологическом течении беременности на основании активации функции эндотелия в системе мать–плацента–плод, проявляющейся возрастанием продукции вазоконстрикторных и провоспалительных субстанций, начиная со II триместра беременности. По нашему мнению, активация эндотелия в ответ на стимуляцию со стороны различных сигнальных молекул имеет место с ранних сроков беременности, поскольку эндотелий незамедлительно реагирует на эндогенные стимулы повышением уровня маркеров активации. Однако вряд ли целесообразно говорить об эндотелиопатии при неосложненной беременности. Динамика гемодинамического обеспечения беременности, главным контуром которой является эндотелий, свидетельствует как раз о нормальном функциональном состоянии этого структурного компонента. Вероятно, при физиологическом течении беременности формируются только предпосылки к развитию ГЭ, реализация которых происходит при нарушении регуляции функционального состояния эндотелия. Именно в этом случае целесообразно назначение эндотелийпротекторных препаратов, которые в равной степени безопасны как для матери, так и плода.

Таким образом, полученные результаты и ряд публикаций последних лет показали клинико-патогенетическую обоснованность превентивной терапии L-аргинином в клинической практике при ГЭ, особенно на этапе доклинической манифестации акушерской и перинатальной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Прерыванию беременности в I триместре может способствовать не только переключение на иммунный ответ типа Th1, но и нарушение процессов инвазии трофобласта и плацентации. Оценка функционального состояния эндотелия сосудов лабораторным и инструментальным путем в

ранние сроки гестации позволяет прогнозировать развитие акушерских осложнений, обусловливающих формирование перинатальной патологии.

2. Запаздывание клинической манифестации приводит к необходимости адекватной превентивной коррекции гемодинамического обеспечения беременности.

3. Применение питьевого раствора L-аргинина (L-аргинина 0,57 г и аспарагиновой кислоты 0,43 г) в дозе по 5 мл 6 раз в день (суточная доза L-аргинина – 3,4 г) позволило снизить показатели маркера ГЭ – МАУ в среднем на 49,8%, увеличить показатели функционального состояния эндотелия сосудов – ЭЗВД в среднем на 50,2% и уменьшить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Обгрунтованість превентивного призначення L-аргініну в I триместрі вагітності при гестаційній ендотеліопатії

Д.Г. Коньков, А.В. Старовєр

У статті наведені результати власного проспективного дослідження клінічної ефективності превентивного призначення препарату, що містить L-аргінін, в I триместрі вагітності при гестаційній ендотеліопатії (ГЕ). Установлено, що в групі вагітних, які вживали препарат L-аргінін, відбулося достовірне ($p \leq 0,05$) зниження мікроальбумінурії на 49,8% та підвищення ендотелійзалежної вазодилатації на 50,2% у порівнянні з вихідними показниками. Крім цього, у вагітних, які вживали L-аргінін, відзначено зниження частоти акушерської патології, асоційованої з ГЕ. Це дозволило обгрунтовано рекомендувати застосування препарату, що містить 0,57 г L-аргініну (3,4 г на добу), в I триместрі вагітності на етапі доклінічної маніфестації акушерських ускладнень, асоційованих з ГЕ.

Ключові слова: *гестаційна ендотеліопатія, L-аргінін, мікроальбумінурія, ендотелійзалежна вазодилатація, I триместр вагітності, профілактика.*

Preventive treatment by L-arginine of gestational endotheliopathy in the first trimester of pregnancy

D.G. Konkov, A.V. Starovier

This article has been presented the results of our prospective study about clinical effects of L-arginine, in the first trimester of pregnancy with gestational endotheliopathy. Pregnant women which taking the L-arginine, had a significant ($p \leq 0,05$) reduced microalbuminuria by 49.8% and increase EDVD by 50.2% compared to baseline. In addition, pregnant women taking the L-arginine has been decreased the frequency of obstetric pathology associated with gestational endotheliopathy. It is reasonably possible to recommend for used 0,57 g. L-arginine (3,4 g. per day), in the first trimester of pregnancy during the pre-clinical manifestations of obstetric complications associated with gestational endotheliopathy.

Key words: *gestational endotheliopathy, L-arginine, microalbuminuria, endothelium vasodilatation, the 1st trimester of pregnancy, preventive treatment.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины /А.В. Бабушкина. – Режим доступа: http://www.tivortin.com.

2. Возможности коррекции гемодинамических нарушений при гестозе путем восстановления функциональной активности эндотелия /О.В. Грищенко, А.В. Сторчак, Е.М. Зиневич//Здоровье женщины. – 2011. – № 5 (61). – С. 28–36.

3. Грищенко О.В. Неспецифическая профилактика осложнений беременности препаратом Магнефар /О.В. Грищенко, И.В. Лахно //Ліки України,. – 2011. – № 2 (148). – С. 138–142

4. Деклараційний патент на корисну модель № 71862 А Україна, МПК G01N 33/48. / Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В.М., Галич С.Р. Коньков Д.Г. № U 201201377; Заявл. 09.02.2012; Опубл. 25.07.2012.

5. Изучение эффектов синтетических донаторов оксида азота при L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции/ Корокина Л.В., Граник В.Г., Кочкаров В.И. //Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 141–145.

6. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Кардионат» (милдронат) на ADMA-подобной модели дефицита оксида азота при специфической блокаде NO-синтазы/ Артюшкова Е.Б., Покровский М.В., Корокин М.В. // International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 66–67.

7. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Под ред. Г.Т. Сухих (пер. с англ.). – М.: Логосфера. – 2010. – 410 с.

8. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, О.О. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравохранения. – Симферополь. – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 157–160.

9. Коньков Д.Г. Особенности гемодинамического обеспечения беременности на фоне гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, Ч. 1. – С. 158–161.

10. Крисаченко В.С. Динаміка населення: популяційні, етнічні та глобальні виміри: Монографія. – К.: НІСД. – 2005. – 366 с.

11. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 10. – С. 27–30.

12. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги / Наказ МОЗ України № 417 від15.07.2011.

13. Профилактика преэклампсии и внутриутробной задержки роста плода с помощью аспирина, который назначался на ранних сроках беременности. Мета-анализ/ Emmanuel Bujold, MD, MSc, Stephanie Roberge, MSc, Yves Lacasse, MD, MSc, Marc Bureau, MD, Franc`ois Audibert, MD, MSc, Sylvie Marcoux, MD, PhD, Jean– Claude Forest, MD, PhD, and Yves Gigue`re, MD, PhD // Obstet Gynecol. – 2010. – № 116. – P. 402–414.

14. Сравнительное изучение потенциальных эндотелиопротекторов и препарата импаза при моделировании дефицита оксида азота / Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 8, приложение. – С. 154–158.

15. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота/ Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И.//Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29–31.

16. Эндотелиопротекторные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / Кочкаров В.И., Покровский М.В., Корнеев М.М., Покровская Т.Г. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 150–152.

17. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis / Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. J.// Obstet. Gynaecol Can. – 2009. – № 31. – P. 818–826.

18. Impact of 1st trimester aspirin on population pervalence of preeclampsia/ Baschat AA, Poon LY, Blitzer M, Nicolaides KH, Harman C. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2009. – № 34. – P. 14.

19. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high– risk pregnancy /Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM.//Obstet Gynaecol Can. – 2009. – № 31. – P. 1022–1027.

20. Lower incidence of hypertensive complications during pregnancy in patients treated with lowdose aspirin during in vitro fertilization and early pregnancy/ Lambers MJ, Groeneveld E, Hoozemans DA, Schats R, Homburg R, Lambalk CB// Hum Reprod. – 2009. – № 24. – P. 2447–2450.

21. Pre-eclampsia / Sibai B, Dekker G, Kupferminc M.// Lancet . – 2005.– № 365. – P. 785–799.

22. Reproducibility of first trimester threedimensional placental measurements in the evaluation of early placental insufficiency /Bujold E, Effendi M, Girard M, Gouin K, Forest JC, Couturier B.// Obstet Gynaecol Can. – 2009 – № 31. – P. 1144–1148.

23. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14–16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial / Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D.// Croat Med J. – 2005. – № 46. – P. 826–831.

ТІВОРТІН®

Створений для **фізіологічного перебігу вагітності!**

- Збільшує відсоток сприятливих результатів вагітності
- Знижує ризик розвитку пізнього гестозу
- Знижує рівень артеріального тиску при пізньому гестозі
- Покращує показники внутрішньо-утробного розвитку плода
- Нормалізує показники доплеро-метричного дослідження
- Знижує контрактільную активність міометрія

www.tivortin.com

Форма випуску:
4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарський препарат Тівортін® та Тівортін® аспартат. **Тівортін® р-н. Склад:** 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін® аспартат. Склад:** 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). **Покази до застосування.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарду, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легенів, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плоду і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. **Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). **Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій.** Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. **Тівортін® аспартат. Розчин для перорального застосування.** Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. **Побічні реакції.** Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 18.09.2008 р.
Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями.
Зберігати у недоступному для дітей місці. Розробка макету: ТОВ «Бі Брайт Медіа». Фото: Shutterstock.com

ЮРІЯ·ФАРМ
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009
GMP GOOD MANUFACTURING PRACTICE

Скрининговый метод диагностики гестационной эндотелиопатии

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер
Винницкий национальный медицинский университет им.Н.И. Пирогова

В статье освещены вопросы ранней (доклинической) диагностики гестационной эндотелиопатии (ГЭ) на основе определения соотношения альбуминурии/креатининурии у беременных в ранние сроки гестации с помощью скрининговой тест-системы «МикроальбуФан». ГЭ диагностировали при соотношении альбумина к креатинину в моче 3,4 мг/ммоль и выше. С целью подтверждения полученных данных проводили ультразвуковое исследование артерий с тестом Целермаера–Соренсена (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД). Проведенное исследование позволило доказать информативность и достоверность предлагаемого метода и рекомендовать его для скрининговой диагностики ГЭ.

Ключевые слова: *гестационная эндотелиопатия, микроальбуминурия, эндотелийзависимая вазодилатация, «МикроальбуФан», Тивортин.*

Проблема перинатальных потерь остается одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Перинатальные потери, показатель которых в целом и их отдельные составляющие (анте-, интра- и ранняя неонатальная смертность) остаются на высоком уровне, что наносит обществу значительный социальный (сокращая на 1–2 года среднюю продолжительность жизни) и экономический (уменьшая на 2–3% участие каждого поколения в процессе общественного производства) ущерб. Именно поэтому проблема снижения перинатальных потерь является не только медицинской, но и относится к категории общественных: определяет, с одной стороны, необходимость и актуальность оценки гибели плодов и новорожденных с социально-экономических и репродуктивно-демографических позиций, а с другой – межсекторальный характер мероприятий по профилактике перинатальных потерь [4, 5].

Внедрение в широкую клиническую практику основных положений концепции гетерогенности перинатальной патологии должно обеспечить обоснованный дифференцированный подход к адекватной диагностике, тактике лечения и профилактики. Возможности предотвращения перинатальных потерь прежде всего связаны с изучением основных механизмов патогенеза данного осложнения беременности и его ранней доклинической диагностики с целью осуществления профилактических и лечебных мероприятий. По данным литературы, ведущая роль в патогенезе перинатальных потерь отводится гестационной эндотелиопатии (ГЭ), термин, который впервые предложен акад. В.Н. Запорожаном в 2012 году [11]. Под ГЭ понимают повреждение эндотелия и нарушение физиологических процессов, обеспечивающих адекватное маточно-плацентарно-плодовое гемообеспечение, индуцированные беременностью либо возникающие на фоне беременности.

На сегодняшний день сформировался современный взгляд на сосудистый эндотелий как на динамичный, гетерогенный, диссеминированный орган, который обладает жизненно важными секреторными, синтетическими, метаболическими и иммунологическими функциями. Сосудистый эндотелий является непрерывным монослоем клеток, выстилающим люминальную поверхность кровеносных сосудов всего организма и отделяющих кровь от субэндотелиальных тканей. Суммарная внутренняя поверхность сосудистой стенки взрослого человека состоит примерно из 1–6 на 10^{13} эндотелиальных клеток, покрывающих площадь до 7 $м^2$, а их масса достигает 1,5–1,8 кг [1, 2].

Эндотелий принимает активное участие в ангиогенезе, который характерен для периода беременности, в регенерации эндометрия и в воспалительных процессах. Секретируя проколлаген, коллагеназу и эластин, эндотелий способствует синтезу элементов базальной мембраны, а также миграции и пролиферации клеточных элементов крови. Эндотелий обеспечивает гомеостаз путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов:

- тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- анатомического строения сосудов (синтез и ингибирование факторов пролиферации);
- гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных цитокинов).

В основе механизма, обеспечивающего постоянство маточно-плацентарного кровотока в ходе беременности, лежит снижение преплацентарного сопротивления току крови. Причем эти изменения наиболее значимы именно в мелких артериях мышечного типа диаметром 100–300 мкм, которые отвечают за системное сопротивление [7]. Плацентация начинается с взаимодействия цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3–4-й недели вневорсинчатый трофобласт постепенно инвазирует стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. Взаимодействие эндометрия и трофобласта определяется активностью гормонов и факторов роста. Децидуальные изменения регулируются уровнем эстрогенов и инсулиноподобных факторов роста в ткани эндометрия. Пролиферативная активность трофобласта значительно зависит от прогестерона и пролактина. На следующем этапе формирования плаценты происходит трансформация спиральных артерий матки в маточно-плацентарные сосуды. Инвазия трофобласта распространяется в миометральные сегменты спиральных артерий. Ко II триместру беременности эндотелиальный и гладкомышечный слои полностью замещаются фибриноидом. В результате этого сложного процесса оболочка спиральных артерий оказывается полностью лишенной гладкомышечных элементов и становится нечувствительной к действию различных эндогенных прессорных агентов. Описанные изменения являются неотъемлемым признаком нормальной беременности и получили название «фибриноидный некроз стенки». Завершение морфологических изменений спиральных артерий происходит к 16-й неделе и таким образом новообразованные плацентарные сосуды лишаются способности к сокращению. В результате ГЭ в сформировавшихся плацентарных сосудах частично сохраняется гладкомышечная структура и адренергическая иннервация и, следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы. Вследствие несоответствия потребностей кровоснабжения и перфузионных возможностей артериальной сети возникает ишемия плаценты. Недостаточное снабжение оксигенированной кровью

межворсинчатого пространства оказывает повторное повреждающее действие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта [15, 16]. В целом, при ГЭ имеет место дисбаланс сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикции. Такая дисфункция потенцирует вазоспазм, тромбоз, пенетрацию макрофагов и клеточную пролиферацию, что, в сущности, представляет собой воспаление и приводит к развитию таких осложнений беременности, как:

1. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром.
2. Задержка внутриутробного развития плода (возможна и без симптомов гестоза).
3. Плацентарная дисфункция (снижение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения приводит впоследствии к осложнениям в ранний неонатальный период у новорожденных в виде нарушений мозгового кровообращения различной степени тяжести и гипоперфузии головного мозга).
4. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
5. Преждевременные роды.
6. Внутриутробная гибель плода.
7. Тяжелые осложнения послеродового периода.

Лечение беременных, у которых возникла описанная выше патология, нередко является бесперспективным, беременность прерывается, обусловливая рост репродуктивных и перинатальных потерь. Кроме того, недоступность непосредственного исследования структур эндотелия диктует необходимость поиска чувствительных методов определения признаков ГЭ в связи с ее важной ролью в генезе сосудистых нарушений у беременных с целью прогнозирования и оценки степени тяжести перинатальной патологии [14].

С другой стороны, профилактические и лечебные мероприятия, проведенные на доклиническом этапе в I триместре беременности у женщин с диагностированной ГЭ способствуют успешной пролонгации беременности, что позволит снизить риск перинатальной патологии до клинической манифестации приведенной выше патологии.

Оценка функции эндотелия до определенного времени также представляла собой проблему. Известны способы диагностики эндотелиальной дисфункции во время и вне беременности: ультразвуковой, биохимический, иммуногистохимический, биомикроскопический [6, 8, 10, 12, 13]. Методики реализации этих способов достаточно громоздки, нуждаются в значительных средствах, требуют дополнительной подготовки, не исключают субъективный элемент (например, при ультразвуковом исследовании), недостаточно точные и чувствительные (малый диапазон измерений при биомикроскопии и зависимость полученных данных от условий измерений, которые трудно учесть) или нуждаются в достаточно сложном техническом обеспечении проведения измерений и обработки результатов (иммуногистологический способ), могут вызывать ранение канала шейки матки и стенок матки (аспирация) и целый ряд разнообразных реакций женщины на проведение самой процедуры диагностики. Все это ограничивает возможности широкого использования этих способов, особенно среди беременных.

Измерение оксида азота в качестве маркера функции эндотелия было бы наиболее простым способом, но нестабильность молекулы резко ограничивает применение этого метода. Изучение же стабильных метаболитов оксида азота в плазме и моче нельзя рутинно применять в клинике в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию [7].

В результате ГЭ происходит повышение внутригломерулярного давления, вследствие чего гломерулярный барьер становится проницаем для мелкодисперсной (высокоселективной) фракции белка – альбуминов. В дальнейшем происходит усиление процессов фильтрации – гиперфильтрация – и увеличение поступления альбуминов в первичную мочу. Реабсорбция альбуминов в канальцах нефрона при формировании вторичной мочи имеет определенный порог, и при его превышении альбумины появляются в моче как следствие увеличенной профильтровавшейся фракции и ограниченной возможности реабсорбции [3].

Микроальбуминурия (МАУ) является одним из наиболее надежных и достоверных маркеров дисфункции эндотелиоцитов, отражающих высокую вероятность не только ухудшения функции почек, но и развития гестационной патологии. При уже развившихся акушерских осложнениях, МАУ отражает неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз. В то же время, для более корректной оценки МАУ клиницисты все чаще используют показатель соотношения альбумин/креатинин в моче. Измерение креатинина повышает точность интерпретации результатов, указывающих на МАУ [9].

Цель исследования – определение диагностического значения соотношения альбумин/креатинин в моче как доклинического маркера ГЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования были обследованы 84 беременные в сроке гестации от 5 до 11 нед без клинически манифестированной акушерской патологии. Средний возраст беременных составил 24,3±2,4 года. Исследование проводили на базе женской консультации Винницкого городского клинического родильного дома № 1.

Соотношения альбумин/креатинин в моче определяли при помощи диагностических тестовых лент «МикроальбуФан» производства Pliva Lachema Diagnostika [9].

Мы получали среднюю порцию мочи у беременных с 12.00 до 14.00 (после физической активности). Анализ проводили не позже 4 ч после сбора материала. Тест-полоску окунали в исследуемую мочу на 1–2 с, а результат оценивали через 60 с. Тест для измерения альбумина в моче основан на принципе изменения цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков. Тест для измерения креатинина основан на реакции креатинина с 3,5-динитробензойной кислотой в щелочной среде. В зависимости от концентрации альбумина и креатинина в моче цветовая зона индикации на тестовой полоске приобретала соответствующую расцветку. Оценивание проводили путем сопоставления цветовой зоны индикации на тестовой полоске с эталонной цветной шкалой, которая добавляется фирмой-производителем. На МАУ указывал результат отношения альбумина к креатинину 3,4–33,9 мг альбумина/ммоль креатинина (согласно инструкции) [9].

Для подтверждения ГЭ использовали ультразвуковое исследование артерий с тестом Целермаера–Соренсена, который согласно современным международным рекомендациям по ультразвуковому исследованию в 2006 г. был признан безопасным и высокоспецифичным для оценки степени выраженности дисфункции эндотелия. Методика основана на измерении диаметра артерий до и после создания реактивной гиперемии, которая обеспечивает повышение объемной скорости кровотока через сосуд [8].

За 48 ч до проведения исследования пациентке отменяли лекарственные препараты, которые могут влиять на тонус сосудов (спазмолитики, препараты прогестерона и магния). В день обследования пациентки не курили и не употребляли напитки, содержащие кофеин. С помощью ультразвукового аппарата фирмы Toshiba Xario XG и линейного датчика 12 МГц определяли в продольном срезе плечевой и задней большеберцовой артерии на уровне нижней трети плеча на 3 см проксимальнее медиального надмыщелка и на уровне

голеностопного сустава. Оценивали качество визуализации, их диаметр измеряли от линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки (в мм) в диастолу. Затем проводили пробу с реактивной гиперемией, артерии пережимали манжеткой манометра для измерения артериального давления, увеличивая давление на 50 мм рт.ст. от исходного систолического давления. Продолжительность окклюзии составляла 5 мин. После чего в фазе реактивной гиперемии (в течение 15 с после декомпрессии) регистрировали скорость кровотока 60 с после декомпрессии (фаза максимальной вазодилатации). Эндотелийзависимую дилатацию артерии вызывали реактивной гиперемией в ответ на прекращение кровотока манжетой, которую накладывали проксимально от места измерения. Диаметр и скорость кровотока оценивали до и после компрессии артерий. Нормальной реакцией артерий на реактивную гиперемию считают дилатацию ее более 15%. Меньшая степень вазодилатации и парадоксальная вазоконстрикция считается патологической реакцией и свидетельствовала о ГЭ. Ультразвуковое исследование артерий с тестом Целермаера–Соренсена проведено на базе медицинского центра Медилюкс (г. Винница).

Для создания базы данных и статистической обработки полученных результатов использовали компьютерную программу STATISTICA® for Windows, Release 6.0 компании StatSoft®Inc., США (2010). Достоверность различий параметрических данных оценивали по критерию Стьюдента. За достоверную принимали разность средних при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам соотношения альбумин/креатинин в моче пациенток группы исследования разделили на две подгруппы. Первую (I) составили 36 беременных, у которых показатель соотношения альбуминурия/креатининурия составлял 2,08±0,3 мг/ммоль (подгруппа сравнения), вторую (II) – 48 беременных, у которых соотношение альбуминурия/креатининурия составило 16,12±1,2 мг/ммоль.

Соматический анамнез был достоверно отягощен во II подгруппе по отношению к I подгруппе. Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому и дисциркуляторному типу (анамнез) наблюдалась во II подгруппе пациенток в 54,2%, тогда как у пациенток I подгруппы (сравнения) – в 11,1% ($p<0,05$). Хронические заболевания мочевыводящих путей, по данным анамнеза наблюдались во II подгруппе у 29,2% пациенток, в подгруппе сравнения – у 8,3% беременных ($p<0,05$). Эндокринная патология наблюдалась в группе женщин с высоким показателем соотношения альбумин/креатинин в моче у 20,8%, в подгруппе сравнения – у 2,8% беременных ($p<0,05$).

Относительно наследственной патологии сердечно-сосудистой системы только 64,3% беременных, которые принимали участие в исследовании, смогли предоставить необходимую информацию. Основная часть пациенток с отягощенным наследственным анамнезом наблюдалась во II подгруппе. У 31,3% опрошенных женщин из этой подгруппы по материнской линии отмечались такие патологии сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз, аритмия и стенокардия.

Анализируя информацию относительно вредных привычек, мы пришли к выводу, что достоверной разницы между представителями различных подгрупп исследования не наблюдалось, как не наблюдались различия относительно условий жизни – 92,9% опрошенных были домохозяйками и проживали в удовлетворительных бытовых условиях.

Отягощенный гинекологический анамнез также наиболее часто отмечали у респондентов из II подгруппы. Нарушения овариo-менструального цикла констатировали у 25,0% беременных, хронические заболевания внутренних половых органов у 41,7% женщин, поликистоз яичников в анамнезе наблюдался в 16,7% и бесплодие – в 12,5%, соответственно для подгруппы сравнения 11,1% и 5,5% ($p<0,05$), бесплодие и поликистоз яичников не наблюдали в этой подгруппе. Кроме того, наиболее частым микробным агентом во II подгруппе исследования была хламидийная инфекция, что особенно важно, так как, по данным зарубежных исследователей, хламидии могут размножаться внутри эндотелиальных клеток и макрофагов, вызывая локальное воспаление.

При сравнении исходов предыдущих беременностей частота самопроизвольных выкидышей, замерших беременностей и перинатальных потерь была достоверно выше во II подгруппе – 31,3%, 35,4% и 12,5% по сравнению с I подгруппой – 5,5%, 8,3% и 2,8% соответственно ($p<0,05$). Причем, хотелось бы отметить, что на долю антенатальной гибели плода приходилось 83,3%, 16,7% – интранатальная гибель. Учитывая высокий процент неразвивающейся беременности, можно сделать вывод, что функциональное состояние эндотелия играет важную роль и оказывает непосредственное влияние на систему мать–плацента–плод, начиная с самых ранних этапов ее становления, а особенно в период первой волны инвазии трофобласта.

Для верификации ГЭ была проведена проба с реактивной гиперемией плечевой и задней большеберцовой артерий с применением ультразвука высокого разрешения.

Из 48 пациенток II подгруппы исследования ГЭ была подтверждены в 87,5% (ЭЗВД≤10%), сомнительный тест ЭЗВД (10–15%) диагностировался у 4,2% беременных и у 8,3% обследованных с соотношением альбуминурия/креатининурия 16,12±1,2 мг/ммоль показатель ЭЗВД составлял ≥15%.

Среди беременных с показателем соотношения альбумин/креатинин в моче 2,08±0,3 мг/ммоль только у 16,7% опрошенных констатировали сомнительный тест ЭЗВД (10–15%), у 83,3% женщин наблюдали отрицательный тест ЭЗВД (≥15%).

Таким образом, неинвазивный метод количественного определения МАУ у беременных является одним из наиболее надежных и достоверных скрининговых тестов для доклинической диагностики ГЭ. «МикроальбуФан» – единственная диагностическая полоска в Украине, позволяющая измерять белок в моче в диапазоне концентраций от 0,01 г/л до 5 г/л; позволяет проводить параллельное измерение двух параметров: креатинина и альбумина; прост в использовании; обеспечивает быстрый результат – в течение 1 мин [9].

Своевременная ранняя диагностика ГЭ позволит предложить рациональные методы профилактики возникновения описанных выше осложнений беременности. С этой целью возможно использование эндотелиотропных аддитивов, содержащих L-аргинин, таких, как тивортин, который проявляет антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, антирадикальное действие, дезинтоксикационную активность, проявляет себя как активный регулятор промежуточного обмена и процессов энергообеспечения, увеличивает продукцию и высвобождение NO, что способствует адекватному гемообеспечению и следовательно физиологическому течению беременности.

ВЫВОДЫ

Экспресс-результаты, которые были получены с помощью тест-полосок «МикроальбуФан», свидетельствуют о целесообразности и перспективности скрининг-диагностики ГЭ по уровню соотношения альбумина к креатинину в моче. Этот метод можно использовать в амбулаторных условиях, он доступен, диагностическая ценность его велика, поскольку своевременно проведенное профилактическое лечение у беременных группы риска позволяет решать проблему многих сложнейших акушерских осложнений, перинатальных потерь и улучшать течение беременности в целом.

Скринінговий метод діагностики гестаційної ендотеліопатії

Д.Г. Коньков, А.В. Старовєр

У статті висвітлено питання ранньої (доклінічної) діагностики гестаційної ендотеліопатії (ГЕ) на основі визначення співвідношення альбумінурії/креатинінурії у вагітних в ранні терміни гестації за допомогою скринінгової тест-системи «МікроальбуФан». ГЕ діагностували при співвідношенні альбуміну до креатиніну в сечі 3,4 мг/ммоль і вище. З метою підтвердження отриманих даних проводили ультразвукове дослідження артерій з тестом Целермаєра–Соренсена (ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД)). Проведене дослідження дозволило довести інформативність і достовірність запропонованого методу та рекомендувати його для скринінгової діагностики ГЕ.

Ключові слова: *гестаційна ендотеліопатія, мікроальбумінурія, ендотелійзалежна вазодилатація, «МікроальбуФан», Тивортин.*

The screening test for diagnosis of gestational endotheliopathy

D.G. Konkov, A.V. Starover

This article has been devoted the issues of early (preclinical) diagnosis of gestational endotheliopathy (ET) on the basis of determining the ratio between albuminuria / creatininuria among pregnant in the early gestational stages by using a screening test system «MicroalbuPHAN». Gestational endotheliopathy was diagnosed at a ratio of albumin to creatinine in the urine more than 3.4 mg/mmol. In order to confirm the data obtained was carried ultrasound Sorensen test (endothelium-depending vasodilatation (EDVD)). This study allowed us to prove the reliability of the proposed method and will recommend for screening diagnosis of ET.

Key words: *gestational endotheliopathy, microalbuminuria, endothelium vasodilatation, «MicroalbuPHAN», Tivortin.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндотелий. Функция и дисфункция / [Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г]. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с.

2. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2011. – Vol. 155. – P. 1–5.

3. Диагностическое и прогностическое значение микроальбуминурии у беременных группы риска по развитию преэклампсии/ Макаров О.В., Волкова Е.В., Кожаткина М.А., Кушхов Р.Х. // Вестник РГМУ. – 2009. – № 4. – С. 51–56.

4. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, О.О. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь. – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 157–160.

5. Коньков Д.Г. Особенности гемодинамического обеспечения беременности на фоне гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, Ч. 1. – С. 158–161.

6. Деклараційний патент на винахід № 50438 А Україна, МПК G01N 33/48, G01N 33/68. / Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції /Поливода С.М., Черепок О.О., Войтович О.В. № 2002010268; Заявл. 10.01.2002; Опубл. 15.10.2002.

7. Vanhoutte P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // Prog. Cardiovase. Dis. – 2006. – Vol. 39. – P. 3–12.

8. Noninvasive detection of endothelial disfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 285. – P. 1111–1115.

9. http://kiev.prom.ua/p217518-test-poloski-mikroalbufan.html.

10. Патент на корисну модель № 25733 Україна, МПК A61B 5/02. / Спосіб прогнозування розвитку ендотеліальною дисфункції у фетоплацентарному комплексі у жінок з високим ризиком ускладненого перебігу вагітності на передгравідарному етапі / Климов В.А., № u200700529; Заявл. 19.01.2007; Опубл. 27.08.2007.

11. Деклараційний патент на корисну модель Україна, МПК G01N 33/48 Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії /Запорожан В.М., Галич С.Р., Коньков Д.Г. № u201201377; Заявл. 09.02.2012 .

12. Деклараційний патент на корисну модель № 19927 Україна, МПК A61B 8/00. / Спосіб обробки ультразвукових зображень в доплерівському режимі для дослідження ендотеліальної дисфункції / Динник О.Б., (UA); № u200604317; Заявл. 18.04.2006; Опубл.15.01.2007.

13. Патент на корисну модель № 43977 Україна, МПК G01N 33/49, A61B 5/00 / Спосіб визначення дисфункції ендотелію / Фуштей І.М., UA; №u200903728; Заявл.16.04.2009; Опубл.10.09.2009.

14. Климов В.А. Стадии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности / В.А. Климов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 25–28.

15. Стрюк Р.И. Функция эндотелия и маточно-плодово-плацентарный кровоток у беременных с артериальной гипертонией/ Р.И. Стрюк, Ю.М. Бухонкина, В.А. Смирнова, Г.В. Чижова // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 18–22.

16. Sheppard SJ. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.J. Sheppard, R.A. Khalil // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2010. – 10 (1). – P. 33–41.

17. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study / E.B. Magnussen, L.J. Vatten, T.I. Lund-Nilsen [et al.] // BMJ. – 2007. – V. 335. Iss. 7627. – P. 978.

Иммунологические параллели и профилактика осложнений варикозной болезни у родильниц

В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк, С.Д. Коваль, П.А. Лихолай
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Проведено клиническое обследование, изучение клеточного и гуморального иммунитета и оценка эффективности профилактического применения Лиотон® 1000 геля в послеродовой период у 90 родильниц с хронической варикозной недостаточностью (ХВН). Применение Лиотон® 1000 геля является эффективным методом лечения ХВН в послеродовой период и способствует профилактике тромбофилических осложнений. Использование Лиотона практически не имеет противопоказаний в послеродовом периоде, поскольку не оказывает значительного системного воздействия, что позволяет применять его в период лактации. Легкость применения, уменьшение клинических проявлений венозной болезни делают его практически незаменимым при лечении ХВН в послеродовой период.

***Ключевые слова**: хроническая венозная недостаточность, Лиотон® 1000 гель.*

Одним из наиболее распространенных заболеваний сосудистой системы человека является варикозное расширение вен (ВРВ), которое у женщин встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Начало заболевания у 90–96% женщин связано с беременностью и родами, возникая преимущественно в I и II триместрах, болезнь прогрессирует в течение беременности. С каждой последующей беременностью степень ВРВ повышается, вызывая развитие хронической венозной недостаточности (ХВН) [1–3, 9]. Во время беременности в женском организме возникают физиологические предпосылки к тромбообразованию, такие, как изменение микроциркуляции (приток крови к органам таза и переполнение вен, снижение их тонуса и физиологическое расширение, развитие клапанной недостаточности; сдавление маткой магистральных сосудов, повышение гидростатического давления в венах нижних конечностей и замедление скорости кровотока в них); повышенное функционирование эндокринной системы (постоянное значительное увеличение содержания прогестерона и релаксина, которые снижают тонус гладкомышечных компонентов сосудов и повышают в 2–2,5 раза тканевую проницаемость) [1, 3]. ХВН и ее проявления в виде варикозной болезни вен нижних конечностей и наружных половых органов осложняют течение беременности, родов и послеродового периода и приводят к росту материнской заболеваемости и смертности.

В последнее время большинство ученых отдают предпочтение консервативным, а не оперативным методам лечения варикозной болезни во время беременности и в течение одного года после родов, что связано с физиологическими изменениями в организме женщины во время беременности [2, 4–6].

Основными целями консервативной терапии при варикозной болезни является устранение ХВН, профилактика рецидивов заболевания, сохранение трудоспособности женщин. Согласно поставленной цели консервативное лечение должно минимизировать факторы риска, улучшать кровоток в венозном русле, корректировать микроциркуляцию и устранять воспалительные реакции.

Согласно мировым стандартам в Украине основными направлениями консервативного лечения таких пациенток являются системная фармакотерапия, компрессионная терапия, местная (топическая) терапия. Венотоники общего действия, изменяя соотношение пре- и посткапиллярного сопротивления, создают физиологические предпосылки к преобладанию фильтрации над абсорбцией, что нежелательно для организма беременной [3, 5, 7–9].

С начала XX века в лечении ХВН стали применять гепарин. В 1928 г. были подробно описаны свойства и химический состав этого препарата, без которого немыслима современная сосудистая хирургия. В 1935 г. Д. Мюррей провел клинические испытания гепарина, применив его для лечения 700 больных. Эти и более поздние исследования определили место гепаринотерапии в лечении заболеваний вен.

Основным препаратом этой группы является гепарин – естественный антикоагулянт, который вырабатывается в организме тучными клетками и депонируется в печени и легких. Это полисахарид, имеющий отрицательный заряд, чем и объясняется его способность взаимодействовать с положительно заряженными факторами свертывания крови. По механизму действия гепарин относится к антикоагулянтам быстрого прямого действия. Антикоагулянты прямого действия инактивируют находящиеся в крови факторы свертывания крови. Гепарин – универсальный антикоагулянт, действует почти на все фазы свертывания крови: инактивирует тромбопластин, задерживает образование и снижает активность тромбина, активирует антитромбин; все это тормозит переход фибриногена в фибрин. Кроме того, он повышает активность фибринолизина и препятствует агрегации тромбоцитов. Гепарин замедляет образование тромбов в основном в венах. Назначают гепарин для снижения свертывания крови с целью профилактики и лечения тромбозов и эмболий. Наряду с антикоагулянтным эффектом, гепарин обладает и другими видами биологической активности. Он уплотняет сосудистую стенку, снижая активность гиалуронидазы, высвобождает липопротеинлипазу, уменьшает содержание холестерина в крови, умеренно расширяет сосуды, повышает сопротивляемость организма, оказывает иммуносупрессивное действие, подавляя кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. Поэтому препараты, содержащие гепарин, можно использовать для профилактики атеросклероза, в комплексной терапии аутоиммунных заболеваний и т.д. При местном применении гепарин оказывает противовоспалительное, противоотечное действие, улучшает трофику тканей. Так, например, гель гепарина успешно используют для лечения поверхностных тромбофлебитов, трофических язв голени, ожогов, отморожений, воспалительных процессов на коже и слизистых оболочках.

Лекарственные средства местного действия (топические) пользуются большой популярностью как у врачей, так и у пациентов. Это обусловлено относительно оптимальным соотношением удобства применения, эффективности и стоимости. Местные лекарственные средства, применяемые во флебологической практике, по основному действующему веществу можно разделить на несколько групп, одной из которых являются гепаринсодержащие. Их целесообразно использовать в лечении и профилактике острого тромбофлебита, а также для быстрого рассасывания гематом, возника-

ющих после удаления варикозных вен или после их склерозирования. Предпочтение следует отдавать гелям с высокой концентрацией гепарина (1000 МЕ в 1 г). Обычный режим дозирования – 3–4 раза в сутки. Важным аспектом является глубина проникновения гепарина в ткани благодаря гелевой основе.

При беременности эти препараты показаны всем женщинам с явлениями венозного застоя. Топические формы гепарина с высокой концентрацией действующего вещества при наличии симптомов флебопатии во время беременности и в послеродовой период снижают риск развития варикозной деформации вен нижних конечностей, тромбофлебитов поверхностных вен.

Доказано, что повышение концентрации гепарина до 1000 МЕ/г увеличивает его уровень в тканях в 8 раз. Одним из препаратов, содержащих наиболее высокую концентрацию гепарина, быстро всасывающимся, является Лиотон® 1000 гель.

Эффективность топических гепаринсодержащих препаратов связана не только с антикоагулянтным, но и с другими биологическими эффектами, действующими на различные этапы патогенеза ХВН. Так, антикоагулянтное действие Лиотона® 1000 геля (действующее вещество – гепарин натрий, 1000 МЕ/г) обусловлено связыванием гепарина с антитромбином III, что вызывает конформационные изменения в его молекуле и ускоряет комплексирование антитромбина III с серинпротеазами системы коагуляции. В результате блокируется тромбин, ферментативная активность активированных факторов IX, X, XI, XII, плазмина и калликреина. Входящий в состав Лиотона® 1000 геля гепарин электростатически связывает тромбин, что и обеспечивает в основном его антикоагуляционную активность. Образование комплекса гепарин-антитромбин III (АТ-III) значительно ускоряется за счет прямого связывания гепарина гамма-аминолизиловыми частями молекулы АТ-III и вследствие взаимодействия тромбина (через серин) и комплекса гепарин–АТ-III (через аргинин). После завершения реакции торможения тромбина гепарин высвобождается из комплекса гепарин–АТ-III и может снова использоваться организмом, а остающиеся комплексы удаляются эндотелиальной системой; снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, стимулированную брадикинином, гистамином и другими эндогенными факторами, и препятствует таким образом развитию стаза [5–8].

Целью работы была оценка эффективности профилактического применения Лиотон® 1000 геля в послеродовой период у пациенток с ХВН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для рандомизированного исследования были отобраны 90 беременных и родильниц с ХВН II–III степени тяжести: 60 из них в послеродовой период применяли с целью местного лечения Лиотон® 1000 гель (основная группа) и 30 – традиционную терапию (группа сравнения). Пациентки основной группы были распределены следующим образом: 40 родильниц, у которых проявления ХВН появились в сроке до 20 нед беременности, составили I подгруппу. Во II подгруппу вошли 20 родильниц с ХВН, клинические признаки которой возникли во второй половине беременности (после 20 нед).

Лиотон назначали местно по 3–6 см 2 раза в сутки, пациентка самостоятельно наносила гель на место патологических изменений в течение 10 дней послеродового периода.

До начала лечения и после его окончания проводили опрос пациенток по таким клиническим признакам:

- наличие тяжести в ногах;
- боль по ходу вены;
- отеки;
- парестезии и судороги;
- эритема и общий вид конечности.

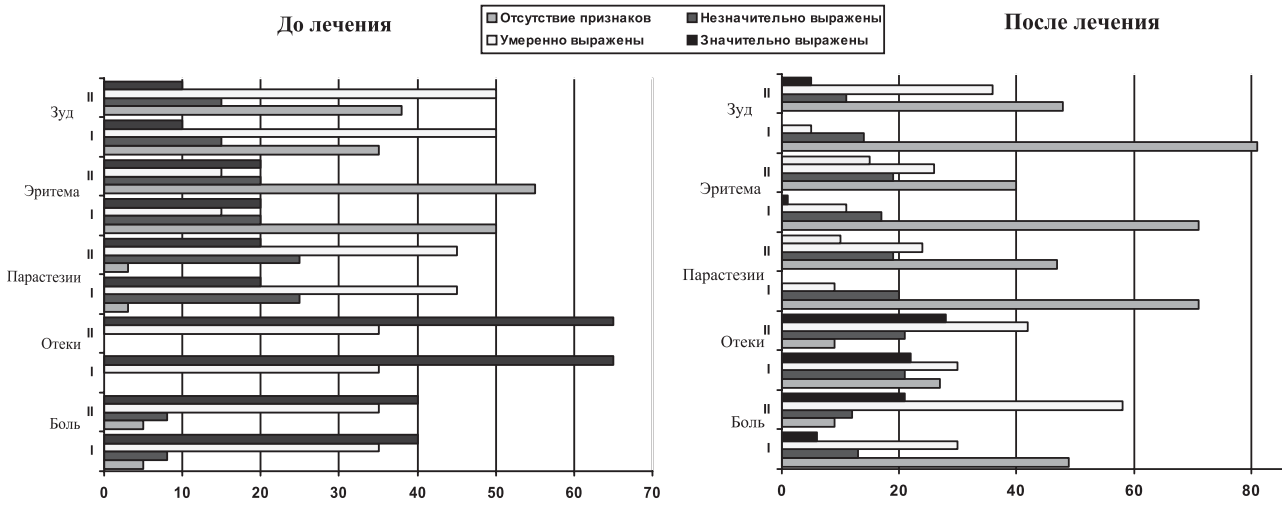
Клинический контроль проводили по данным общего анализа крови и показателям системы гемостаза (гематокрит, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, антитромбин III, фибриноген, тромбоциты, скорость агрегации тромбоцитов). Была проведена оценка состояния клеточного и гуморального иммунитета у родильниц основной и группы сравнения до и после проведенного лечения. Изучение иммунокомпетентных клеток крови проводили методом иммунофлюоресценции. Содержание иммуноглобулинов A, M, G определяли методом иммунодиффузии по Манчини. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационнной статистики.

Обе группы достоверно не отличались по возрасту (средний возраст в основной группе составил 31,9±5,4 года, а в группе сравнения 32,1±6 лет), анамнестическим данным, наследственной предрасположенности к варикозной болезни (42% женщин в основной группе и 44% в группе сравнения), паритета (в основной группе повторнородящими были 71% женщин, а в группе сравнения – 56%) и длительности течения ХВН. 12 женщин в основной группе и 11 в группе сравнения родили путем операции кесарева сечения, 1 – путем операции наложения акушерских щипцов в основной группе, другие – через естественные родовые пути. Родились 29 живых доношенных и 1 недоношенный младенец в основной и 28 живых доношенных и 2 недоношенных новорожденных в группе сравнения. Оценка новорожденных по шкале Апгар при рождении составила 6–9 баллов. Средняя величина кровопотери после операции кесарева сечения составила 620±121 в основной группе и 634±75 мл в группе сравнения, после родов через естественные родовые пути – 253±110 мл в основной группе и 220±21 мл – в группе сравнения.

Всем женщинам, помимо традиционного обследования, в послеродовой период проводили физикальный осмотр пораженной (ых) конечности (ей), оценивали течение ХВН на 1-е и на 10-е сутки послеродового периода по специально разработанной анкете, куда были включены следующие показатели: возникновение спонтанной боли, болезненность при пальпации по ходу вен, наличие отека, ограничение функции конечности, связанной с ХВН, чувство «тяжести» в пораженной конечности, парестезии и судороги, наличие эритемы, общее состояние кожных покровов, зуд. Каждый параметр оценивали по четырехбалльной шкале. Кроме этого, всем роженицам проводили клинический анализ крови и гемостазиограмму в соответствующие сутки послеродового периода. В основной группе лечение Лиотоном начинали с первых суток послеродового периода, причем роженицы самостоятельно наносили его на кожу пораженной (ых) конечности (ей) 3 раза в день в течение 10 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установили, что родильницы, применявшие Лиотон® 1000 гель, отмечали отсутствие или уменьшение спонтанной боли в пораженной конечности (62% – в основной группе и 21% – в группе сравнения), практически отсутствовала болезненность при пальпации и эритематозное покраснение по ходу вен у 88% и 59% пациенток в основной группе и в группе сравнения соответственно быстрее и существенно уменьшался отек конечностей (48,5% и 30% в группах наблюдения соответственно), что подтверждено уменьшением объема конечности в области голени в среднем с 40,3 см до 34,5 см в основной группе и с 39,6 см до 37,5 см в группе сравнения. Уменьшались такие



Состояние пораженной (ых) конечности (ей) у родильниц до и после лечения

субъективные проявления ХВН, как чувство тяжести (56% и 21% в группах наблюдения соответственно), парестезии (91% и 66,5% в группах наблюдения соответственно), судороги (88% и 43,5% в группах наблюдения соответственно). Родильницы отмечали улучшение общего состояния кожных покровов пораженной конечности (86,5% и 60% в группах наблюдения соответственно), уменьшение или отсутствие зуда кожи в области поражения (94,5% и 59% в группах наблюдения соответственно). В целом, субъективное улучшение состояния конечности отметили 98,5% рожениц основной группы через неделю лечения и 58% рожениц группы сравнения (рисунок).

Послеродовой период осложнился послеродовым тромбофлебитом у 1 родильницы основной группы и у 3 (10%) из группы сравнения.

Эти данные подтверждены результатами клинических анализов.

В послеродовой период постепенно прекращают свое действие некоторые специфические факторы, способствующие развитию и прогрессированию ХВН во время беременности: механический (сдавление беременной маткой подвздовшных вен и нижней полой вены, затрудняющее ток крови), циркуляторный, гормональный, гемостатический, гемореологический, поэтому в послеродовой период наблюдается некоторое спонтанное улучшение состояния пораженной (ых) конечности (ей). В группе сравнения, как видно из графиков на рисунке, это улучшение не столь значительно выражено, по сравнению с основной группой, и сопровождается большим количеством осложнений (тромбофлебит у 10% родильниц в группе сравнения).

Все пациентки, проходившие курс лечения Лиотон гелем, нормально перенесли лечение, аллергических реакций не наблюдалось.

Результаты обследования системы гемостаза родильниц до и после лечения приведены в табл. 1.

Анализ показателей системы гемостаза до и после 10-дневного курса лечения с применением Лиотона трансдермально не показал существенных изменений в параметрах коагуляции, что свидетельствует о меньшей выраженности системных эффектов, присущих гепарину в форме инъекции.

Учитывая безусловное влияние иммунного статуса на течение послеродового периода, нами проведено иммунологическое обследование 90 родильниц с ХВН в конце беременности, на 1-е сутки после родов и на 30-е сутки послеродового периода (в основной и группе сравнения после проведенного лечения).

Исследования показателей клеточного иммунитета представлены в табл. 2.

Исходя из полученных результатов следует отметить, что количество Т-резистентных лимфоцитов снижается на 1-е сутки после родов (в основной группе ниже нормы) и повышается к 30-м суткам, а в группе сравнения остается высо-

Таблица 1

Состояние системы гемостаза у родильниц с ХВН до и после лечения

Параметры	До лечения		После лечения	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Гематокрит, %	40,3±1,1	40,1±1,3	41,1±1,2	39,4±1,2
Активированное частичное тромбопластическое время (АЧТВ), с	38,8±1,6	37,2±1,6	36,9±1,1	36,8±1,2
Протромбиновый индекс, %	90,2±1,5	91,3±1,2	91,2±1,3	92,1±1,4
Тромбиновое время, с	17,6±1,2	17,2±1,3	17,7±1,2	17,4±1,2
Антитромбин III, г/л	0,12±0,01	3,2±0,4	0,13±0,02	3,6±0,4
Фибриноген, г/л	3,9±0,2	3,8±0,3	3,8±0,2	3,6±0,6
Тромбоциты, х 109/л	270,2±5,2	268,9±3,8	268,7±5,1	264,5±5,8
Скорость агрегации тромбоцитов, %	22,1±1,4	21,9±1,7	21,8±1,3	20,6±1,2

Таблица 2

Состояние клеточного иммунитета у беременных и родильниц с ХВН до и после лечения

Показатели	Беременные с ХВН (n=90)		Основная группа (n=60)				Группа контроля (n=30)	
	I подгруппа	II подгруппа	I подгруппа		II подгруппа		до лечения	после лечения
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Т-лимфоциты, %	60,06	61,3	56,6	61,56	58,8	58,75	69,6	69,7
Т-лимфоциты, в мл.	1,23 ±0,11	1,35 ±0,11	1,01±0,08	1,13±0,09	1,33±0,17	1,37±0,1 6	1,19±0,13	1,22±0,14
Т-лимфоциты резистентных, %.	39,47 ±2,73	34,64 ±3,51	34,47±3,98	38,13±2,19	31,21±5,16	37,0±2,66	45,75±4,23	47,25±3,26
Т-лимфоциты чувствительные, %.	16,47 ±3,23	23,64 ±4,34	21,27±3,22	19,67±1,62	27,28±4,88	22,21±2,45	13,0 ±1,56	12,2±1,67
В-лимфоциты, %.	10,06	10,5	10,8	10,56	10,96	11,06	9,75	10,25
В-лимфоциты, в мл.	0,24 ±0,03	0,24 ±0,04	0,22 ±0,03	0,25±0,04	0,23±0,03	0,29 ±0,02	0,19 ±0,02	0,19±0,02
$СД_{3+}$, %	71,37	69,53	68,53	68,9	68,17	71,37	72,7	73,2
$СД_{3+}$, мл	1,25 ±0,11	1,07 ±0,09	0,96 ±0,1	1,15 ±0,09	0,88±0,1	1,17 ±0,18	1,19 ±0,09	1,21±0,08
$СД_{4+}$, %	42,37	42,5	43,27	44,23	41,93	44,23	47,25	49,3
$СД_{4+}$, мл	0,75 ±0,06	0,61 ±0,06	0,68 ±0,08	0,8 ±0,07	0,5±0,05	0,59±0,07	0,83±0,09	0,91±0,07
$СД_{8+}$, %	23,73	23,53	23,47	24,77	21,23	26,3	23,25	26,3
$СД_{8+}$, мл	0,47 ±0,05	0,39 ±0,04	0,36 ±0,05	0,41±0,06	0,33±0,04	0,43±0,05	0,46±0,04	0,47±0,02
$СД_{56+}$, %	4,88	6,46	8,644	9,71	7,29	8,86	4,86	5,25
$СД_{56+}$, мл	0,05 ±0,02	0,08 ±0,03	0,09 ±0,01	0,16±0,02	0,08±0,03	0,11±0,04	0,14±0,06	0,15±0,05
ИРИ ($СД_{4+}$/ $СД_{8+}$)	1,82 ±0,1	1,72 ±0,11	2,16 ±0,21	2,02±0,19	2,08±0,25	1,81±0,19	2,16±0,15	2,01±0,13

Таблица 3

Состояние гуморального иммунитета у беременных и родильниц с ХВН до и после лечения

Показатели	Беременные с ХВН (n=90)		Основная группа (n=60)				Группа сравнения (n=30)	
	I подгруппа	II подгруппа	I подгруппа		II подгруппа		I подгруппа	II подгруппа
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA, мг/мл	2,04	1,99	1,92	2,16	1,92	2,21	1,92	2,11
IgM, мг/мл	1,33	1,56	1,42	1,51	1,67	1,72	1,62	1,68
IgG, мг/мл	8,79	8,62	8,65	9,66	8,79	9,42	9,26	9,46
ЦИК, ЕД	32,4	29,7	28,07	27,03	28,27	28,9	29,8	30,1

ким (верхняя граница нормы). Количество Т-чувствительных лимфоцитов повышается на 1-е сутки после родов (в основной группе выше нормы) и снижается к 30-м суткам, в контрольной группе остается ниже нормы. Анализируя данные, следует отметить, что количество Т-резистентных лимфоцитов снижается на 1-е сутки после родов (во II подгруппе ниже нормы) и повышается к 30-м суткам; в группе сравнения остается высоким (верхняя граница нормы). Количество Т-чувствительных лимфоцитов повышается на 1-е сутки после родов (во II подгруппе выше нормы) и снижается к 30-м суткам, а в группе сравнения остается ниже нормы.

Анализируя показатели Т- и В-лимфоцитов следует отметить, что они несколько ниже в группе сравнения. Имеется тенденция к снижению Т-лимфоцитов на 1-е сутки послеродового периода, более выраженная в I подгруппе; на 30-е сутки отмечается увеличение этого показателя несколько выше исходного уровня, особенно во II подгруппе. Уровень В-лимфоцитов имеет тенденцию к повышению, особенно во II подгруппе.

Уровень клеток-хелперов ($СД_{4+}$) в группе сравнения выше, чем в основной; к 30-м суткам уровень $СД_{4+}$ повышается и в основной группе.

Уровень клеток-киллеров ($СД_{56+}$) ниже нормативных показателей, особенно в группе сравнения.

Соотношение $СД_{4+}$ и $СД_{8+}$ является иммунорегуляторным индексом (ИРИ) и представлено в табл. 2. ИРИ у пациенток II подгруппы во время беременности находился в пределах 1,72±0,11; у пациенток I подгруппы – 1,82±0,1, что ниже показателей нормы. На 1-е сутки после родов ИРИ был выше исходных значений и составил соответственно 2,08±0,25 и 2,16±0,21. Однонаправленные изменения этого показателя в основной группе свидетельствует об активации хелперной функции Т-лимфоцитов. После проведенной терапии (основная группа) показатели ИРИ снизились, но стали выше исходных – 1,81±0,19 во II подгруппе и 2,02±0,19 в I подгруппе, соответственно.

Гуморальное звено иммунитета представлено средними показателями иммуноглобулинов в табл. 3.

На предыдущем этапе исследования, анализируя клинико-лабораторные параллели в основной группе, нами отмечено достоверное уменьшение клиники послеродовых септических заболеваний среди женщин, получавших курсовую терапию по нашей схеме. Одновременно достоверно уменьшалась симптоматика, связанная с варикозным расшире-

нием вен нижних конечностей. Подобные изменения явно связаны с нормализацией иммунного статуса в послеродовой период.

Вторым фактом явилось подтверждение литературных данных о превалирующем влиянии гестации на формирование ВРВ нижних конечностей. По нашим данным, до беременности клиника ВРВ сформировалась у 32,5% обследованных женщин, у 67,5% в течение настоящей беременности. Предполагая безусловное влияние гормональных и гуморальных факторов, была предпринята попытка выяснения коррелятивной зависимости между этапами функционирования плаценты и появлением ВРВ нижних конечностей. В результате выявилась достаточно достоверная зависимость – практически у 40% наших больных симптоматика появилась до 20 нед гестации, у 29,5% на 30–32-й неделе и после 33 нед беременности у около 30% пациенток. Подобный факт дает возможность увязать появление клиники с влиянием специфических гуморальных факторов, связанных со степенью активности плаценты.

Ретроспективно были сформированы подгруппы, объединившие женщин, имевших клинику ВРВ нижних конечностей и ХВН до 20 нед беременности и после 20 нед гестации. Дальнейший анализ показателей иммунного статуса в ходе терапии проводили в этих подгруппах.

Так, в группе сравнения в течение послеродового периода достоверно происходило снижение циркулирующих иммунных комплексов вплоть до 30-х суток. Описывая изменения в пуле Т-лимфоцитов у женщин данной группы, имелось снижение Т-лимфоцитов на 1-е сутки послеродового периода с возрастанием их величин к 30-м суткам. В-лимфоциты претерпевали обратную зависимость, с увеличением пула к 1-м суткам. Количество В-лимфоцитов увеличилось в относительных значениях и уменьшилось в абсолютных, при низких значениях иммуноглобулина G и A на 1-е сутки послеродового периода (табл. 3). Анализ показателей $СД_{3+}$, $СД_{4+}$ и $СД_{8+}$ у этих женщин не имел отклонений от нормы и не претерпевал изменений в послеродовой период. Таким образом, не было изменений в состоянии клеток-хелперов и супрессоров. Однако достоверно возросла с 1-х суток активность $СД_{56+}$ – уровень клеток-киллеров, что отображает активность воспалительных осложнений.

Таким образом, для женщин группы сравнения характерен незначительный дисбаланс иммунокомпетентных клеток на 1-е сутки при достаточно высоком уровне иммунологической реактивности и естественной резистентности. Это можно, видимо, объяснить более высокой частотой в этой группе послеродовых септических осложнений.

Изучение иммунного статуса у пациенток основной группы продемонстрировало однонаправленную динамику ЦИК в I подгруппе. Похожую реакцию в послеродовой период мы отмечали у женщин группы сравнения. Изменения ЦИК в послеродовой период у женщин, получивших клинику ВРВ с ХВН во второй половине беременности, имели другую направленность. У больных II подгруппы имело место уменьшение уровня ЦИК на 1-е сутки с нормализацией к 30-м суткам. Подобная динамика ЦИК у женщин этой подгруппы, видимо, связана с действием более активных плацентарных факторов, влияющих на иммунный статус беременных с клиникой ВРВ нижних конечностей. Характеризуя изменения в Т- и В-лимфоцитах, следует отметить, что Т-лимфоциты у всех женщин с клиникой варикозной болезни, проявившейся в первой или во второй половине гестации, не имели достоверных отклонений в уровне абсолютных величин как до родов, так и в послеродовой период. Пул В-лимфоцитов у больных с клиническими проявлениями ВРВ нижних конечностей до 20 нед беременности возрастал максимально к 1-м суткам и несколько снижался к 30-м, будучи, однако, выше, чем во время гестации. Аналогичный рост к 1-м суткам происходил у женщин с варикозной болезнью с 20-й недели; уровень В-лимфоцитов постоянно увеличивался к 30-м суткам послеродового периода. Интерпретируя показатели иммунитета, напрашивается предположение о разнонаправленных изменениях в иммунитете под влиянием плацентарных факторов, в зависимости от срока появления возникновения варикозной болезни.

Исследуя уровни иммуноглобулинов A и M, практически у всех женщин не найдено колебаний их концентрации ни во время беременности, ни в послеродовой период (табл. 3). В то же время IgG достоверно растет к 30-м суткам в двух подгруппах, имея снижение на 1-е сутки у женщин I подгруппы.

Исследуя адгезивные молекулы $СД_{3+}$,$СД_{4+}$,$СД_{8+}$ и $СД_{56+}$ у женщин с клиникой ВРВ нижних конечностей найдено увеличение уровня $СД_{3+}$, ответственного за распознавание чужеродных антигенов у всех женщин основной группы. Со стороны $СД_{4+}$-хелпера достоверных изменений не было. Абсолютно идентичная реакция отмечалась со стороны $СД_{8+}$-маркера цитотоксичности клеток. Клетки-киллеры, маркируемые $СД_{56+}$, среди этого пула лимфоцитов имели наиболее выраженные изменения. В I подгруппе на 1-е и 30-е сутки послеродового периода их уровень почти в два раза превышает исходный, во II подгруппе – возрастает к 30-м суткам.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что в группе сравнения на 1-е сутки, на фоне послеродовых осложнений отмечался иммунный дисбаланс в пользу клеток-киллеров.

Во II подгруппе основной группы перед родами достоверно выявлены изменения иммунного статуса, причем направленность нарушений достоверно зависела от давности заболевания. Женщины, имеющие клинические проявления варикозной болезни до 20 нед беременности, имели более адаптивные изменения иммунитета. Заболевшие в III триместре беременности имели более выраженные иммунологические изменения. Достоверно прослеживается разница между ранним возникновением заболевания (до 20 нед) и после 30 нед, когда выявляется однородная направленность нарушений иммунитета.

Проведение специфической курсовой терапии с использованием Лиотон® 1000 геля позволяет устранить в послеродовой период нарушения венозной гемодинамики, провести профилактику септических осложнений, коррекцию иммунного статуса.

Основываясь на разнонаправленных изменениях иммунитета по триместрам гестации, терапию целесообразно проводить за 3–4 нед до родов, особенно при появлении симптоматики во II и III триместрах беременности.

ВЫВОДЫ

Применение Лиотон® 1000 геля является достаточно эффективным методом лечения ХВН в послеродовой период, что способствует профилактике тромбофилических осложнений. Воздействие препарата на основные звенья патогенеза в развитии ХВН позволяет говорить о патогенетическом характере проводимой терапии.

Положительные результаты исследования позволяют рекомендовать применение Лиотон® 1000 геля у беременных и родильниц с компенсированной ХВН в амбулаторной практике. Профилактическое назначение геля Лиотон® 1000 показано всем женщинам из группы риска и особенно беременным. Гель Лиотон® 1000 хорошо переносится и не имеет противопоказаний для применения во время беременности и в послеродовой период.

Імунологічні паралелі та профілактика ускладнень варикозної хвороби у породілей

В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк, С.Д. Коваль, П.А. Лихолай

Проведено клінічне обстеження, вивчення стану клітинного і гуморального імунітету та оцінювання ефективності профілактичного застосування Ліотон® 1000 гелю в післяпологовий період у 90 породілей з хронічною венозною недостатністю (ХВН). Використання Ліотону практично не має протипоказань у післяпологовий період, що дозволяє застосовувати його в період лактації. Легкість застосування, зменшення клінічних проявів варикозної хвороби визначають пріоритетність використання Ліотон® 1000 гелю при лікуванні ХВН в післяпологовий період.

Ключові слова: *хронічна венозна недостатність, Ліотон® 1000 гель.*

Immunological parallels and prophylaxis of complications of varicose illness for pregnant women

V. Benyuk, T. Nykoniuk, S. Koval, P. Liholay

A clinical examination, the study of cellular and humoral immunity and evaluate the effectiveness of prophylactic use Lioton 1000 gel in the postpartum period in 90 pregnant women with chronic venous insufficiency (CVI). Use Lioton virtually no contraindications in the postpartum period, it can be used during lactation. Easy to use, reducing the clinical manifestations of varicose veins define the priority use Lioton 1000 gel in the treatment of CVI in the postpartum period.

Key words: *chronic venous insufficiency, Lioton 1000 gel.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенко А.И. Варикозная болезнь: когда и как лечить?//Новый мед. журнал. – 1996. – № 1–2. – С. 3–7.
2. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А. Хроническая венозная недостаточность с точки зрения врача общей практики //Русский мед. журнал. – 1998. – Т. 6, № 8 (68). – С. 516–522.
3. Кулаков В.И. Заболевания венозной системы нижних конечностей у беременных, рожениц и родильниц.//Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – 1976. – 30 с.
4. Савельев В.С. Современные направления в хирургическом лечении хронической венозной недостаточности. // Флеболимфология. – 1996. – NS1. – С. 5–7.
5. Медведь В.І., Данилків О.О. Топічна терапія варикозної хвороби та хронічної венозної недостатності у вагітних //Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5. – С. 62–64.
6. Мурашко А.В. Профилактическое применение Лиотон–1000 у родильниц с хронической венозной недостаточностью // Проблемы беременности. – 2000. – № 1. – С. 62–64.
7. Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53. – Вып. 1. – С. 89–97.
8. Рогова О.М. Особливості стану імунної системи здорових породілей залежно від способу розродження // ПАГ.– 2005. – № 5. – С. 70–74.
9. Bauersachs J., Fleming I., Busse R. Pathophysiology of chronic venous insufficiency // Phlebolgy. – 1996. – № 11.– P. 16–22.

Визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології і ранньої ембріональної летальності в Україні

М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов, П.М. Веропотвелян, Д.О. Нестерчук, П.С. Горук, В.М. Костинець

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

За даними МОЗ України майже кожна п'ята вагітність закінчується самовільним абортом (СА), при цьому 75-80% викиднів відбувається до 12 тиж. Вагітність, що не розвивається, складає 45–88,6% ранніх СА.

Як мінімум 50% діагностованих вагітностей, що самовільно перериваються у I триместрі, зумовлені хромосомними аномаліями (ХА). При більш пізньому перериванні вагітностей їх частота значно менша – близько 30% у II та 5–6% у III триместрах.

В Україні роботи з визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології не проводились. Актуальними є питання встановлення частоти хромосомної патології серед анембріоній; вплив ембріонального співвідношення статі на виникнення хромосомної патології; рідкісні автосомні трисомії і рання летальність хромосомної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Каріотиповано прямим методом ворсини хоріона 1208 завмерлих вагітностей (ЗВ), середній вік вагітних склав 28 років, гестаційний строк вагітностей 7–12 тиж, а також 1517 медичних абортів, середній вік вагітних 29 років, гестаційний строк 8–11 тиж. Усі жінки мешканки 6 областей Центрального та Південного регіонів України (переважно з Дніпропетровської області, а також Запорізької, Кіровоградської, Миколаївської, Черкаської, Херсонської). Отримані при інструментальній ревізії порожнини матки, хоріальні ворсини відділяли від децидуальної тканини і хоріальної пластинки під контролем стереомікроскопа та проводили макроскопічне оцінювання їх морфології. Близько 30 мг ворсин на 3 мл розчину Хенкса з колхіцином (1 мкг/мл) і етидієм бромистим (10 мкг/мл) культивували протягом часу за температури 37 °С. При цій самій температурі протягом 40 хв проводили гіпотонізацію в 1% розчині двохводного цитрату натрію. Хромосомні препарати аналізували за допомогою дослідницьких мікроскопів Axioimager A1 «Zeiss», «Olimpus» BX41, Aristoplan «Leitz» та комп'ютерної програми «Відео-тест Каріо 3.1». Статистичну достовірність відмінностей виборок запровадили за допомогою методу кутового перетворення Фішера.

Усім вагітним проводили комбіноване трансабдомінальне /трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) для визначення термінів загибелі, а у випадку артифіціального аборту, строку непорушеної вагітності, (УЗД проводили на УЗ-системах високого та експертного класу: Voluson -730-Pro «GE» /США, Австрія/, HD-11XE та HDI – 3000 «Philips» /США/, X-8 «Medison» /Корея/).

Можливість детекції зародка при високочутливій трансвагінальній ехографії з'являється лише з 4-го тижня гестації на стадії «первинної смужки», починаючи з VIII–IX стадії за Карнегі, коли розмір ембріона сягає 1,0–1,5 мм. У 5 тиж вагітності, при куприково-тім'ячковому розмірі (КТР) 2,5–3 мм, коли відбувається формування сомітів, під час УЗД можлива детекція пульсації серцевої трубки, а при кольоровому допплєрівському картуванні кровообігу – реєстрація кольорових локусів (сигналів) у хоріальній пластинці, що відображає процес інвазії трофобласта у спіральні артерії.

Критерієм вагітності, що не розвивається (завмерлої), вважалась відсутність серцебиття при КТР ембріона понад 4,5–5,0 мм. Критерієм анембріонії вважали відсутність ембріона при розмірі плодового яйця понад 12 мм, з урахуванням терміну вагітності. При анембріонії I типу відсутні усі екстраембріональні структури: жовтковий міхур, амніон, пупковий канатик, алантоїс; при анембріонії II типу – відсутній тільки ембріон. За потреби, в усіх сумнівних випадках на самих ранніх термінах вагітності, через 5–7 діб проводили контрольні УЗД, після чого остаточно визначали загибель ембріона або анембріонію.

Ураховуючи частку ранньої загибелі ембріонів до 11 тиж, що, за даними T. Makino (1991), становить 0,1263 та відповідно живих – 0,8737, розраховано первинну популяційну частоту (ППЧ) усіх типів хромосомної патології (ХП), а також їх летальність.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними УЗД – 465 (38,5%) ЗВ виявились анембріоніями, тобто вагітностями, ембріони яких припинили розвиток до 4 тиж. Із 690 ЗВ з ХП 265 (38,4%) виявились анембріоніями, а серед 518 ЗВ з нормальним каріотипом анембріоніями були 200 (38,6%). Відповідно серед усіх ЗВ – ХП склала 57,1%, а серед анембріоній – 57,0%. Отже, рання загибель ембріонів з однаковою частотою спостерігалась серед ЗВ як з нормальним, так і з аномальним каріотипом і не супроводжувалась підвищенням частоти ХП. У доультразвуковий період деякі дослідники серед ранніх спонтанних абортів спостерігали до 70–80% ХП. В Україні, як і в багатьох країнах світу, кінцевий висновок про загибель ембріона на основі УЗД прийнято робити з 6-го тижня вагітності на завершувальній стадії сомітного періоду ембріогенезу, коли цілковито візуалізується серцебиття. До 4 тиж включно розмір ембріона не перевищує 1 мм.

З 1960-х років, коли стали каріотипувати спонтанні аборти (СА), застосовували довгостроковий метод культивування усіх елементів плодового яйця. З 1990-х років стали застосовувати короткочасовий метод каріотипування хоріальних ворсин (ХВ), включаючи культивування, причому з 1997 року застосовували прямий метод, виходячи з високої мітотичної активності клітин цитотрофобласта.

Для порівняння ефективності двох методів нами проаналізовано п'ять публікацій з репрезентативними вибірка-

Таблиця 1

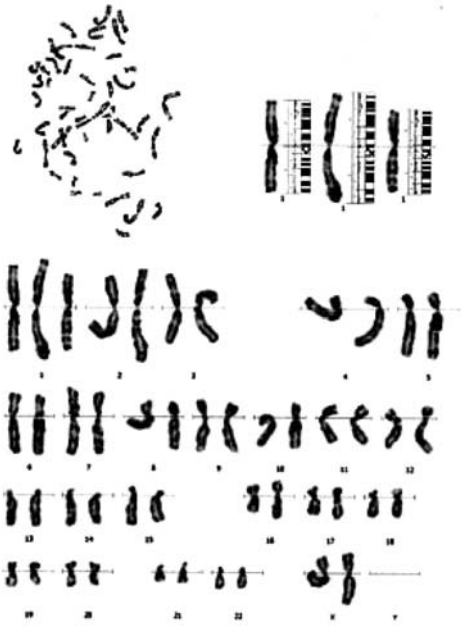
Виявлена ХП при різних методах дослідження каріотипу загиблих ембріонів

Дослідження	Каріотипування продуктів концепції					Каріотипування ворсин хоріона		
	Boue, 1975	Hassold, 1980	Hassold, 1985	Kline, 1987	Усього	Menasha, 2005	Власні, 2012	Усього
Усього проаналізовано	1498	1000	2264	2098	6860	1203	1208	2411
Усього аномалій	921 (61,5%)	463 (46,3%)	1141 (50,4%)	776 (37,6%)	3301 (48,1%)	792 (65,8%)	690 (57,1%)	1482 (61,5%)
Трисомії	479 (52,0%)	207 (44,5%)	641 (56,2%)	368 (47,4%)	1695 (51,4%)	522 (65,9%)	396 (57,4%)	918 (61,9%)
Моносомія Х	140 (15,2%)	112 (24,2%)	176 (15,4%)	126 (16,3%)	554 (16,7%)	54 (6,8%)	81 (11,7%)	135 (9,1%)
Триплоїдії	183 (19,9%	67 (14,5%)	N/A	129 (14,6%)	379 (17,5%)	84 (10,6%)	125 (18,1%)	209 (14,1%)
Тетраплодії	57 (6,2%)	32 (6,9%)	N/A	40 (5,2%)	129 (6,0%)	13 (1,6%)	65 (9,4%)	78 (5,3%)
Множинні трисомії	16 (1,7%)	28 (6,1%)	N/A	15 (1,9%)	59 (2,7%)	58 (7,3%)	22 (3,2%)	80 (5,4%)
Структурні перебудови	35 (3,8%)	20 (4,3%)	27 (2,4%)	N/A	82 (3,2%)	31 (3,9%)	29 (4,2%)	60 (4,0%)

ми, де досліджено більше 1000 завмерлих продуктів контрацепції (табл. 1). Виявилось, що метод каріотипування ворсин хоріона виявляє більшу кількість ХП і, особливо, більш різноманітний спектр автосомних трисомій.

Яскравим прикладом є пошук трисомії 1. Незважаючи на десятки тисяч каріотипованих СА у світі, тільки у 8-клітинного преембріона, при використанні сучасних допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – методу екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) була виявлена перша трисомія 1 (Watt S.L., et al., 1987). Протягом десяти років існувала теорія загибелі трисомії 1 на презиготичній стадії, а ще раніше – наявність «генів летальності» на першій хромосомі. Тільки із застосуванням методу каріотипування хоріальних ворсин J.S. Hanna та співавтори (1997) виявили клінічно ідентифіковану вагітність у 8–9 тиж з каріотипом 47,XY,+1, друга вагітність, після ЕКЗ, зареєстрована на 6-му тижні (Dunn T.H. et al., 2001), каріотип 47,XY,+1. Третя вагітність в 7–8 тиж виявлена M. Banzai et al. у 2004 році з каріотипом 47,XX,+1. У травні 2007 року нами також виявлена трисомія 1 (ERPC 26/07) у 7–8 тиж, каріотип 47,XY,+1, а через п'ять років, у травні 2012 року, друга (ERPC 54/12) – в 6–7 тиж за УЗД, гестаційний строк 8–9 тиж, каріотип 47,XX,+1 (мал. 1).

На думку демографів, що вивчають вторинне співвідношення статі, зростання кількості новонароджених хлопчиків в популяції пов'язано з підвищенням рівня статевої активності подружніх пар (Brewis A.A.,1994). При дослідженні первинного ембріонального співвідношення статі (ЕСС) можуть виникати артефакти, що знижують це співвідношення. Так, культивування ембріональних клітин з метою одержання каріотипу може супроводжуватись контамінацією культури материнськими клітинами. Це призводить до зниження ЕСС у виборці з нормальним каріотипом і відповідно до зниження відсотка ХП (Menasha J., 2005). У нашому дослідженні у групі індукованих медичних абортів ЕСС нижче, ніж серед ЗВ, а саме 0,88 відмінність відсотків чоловічої статі 47,9% і 46,8% недостовірна – P=0,56, оскільки середній вік цієї групи дещо більший і, вочевидь, не поставало гостро питання відтворення. Серед ЗВ ЕСС становило 0,92 (578/630), причому, при хромосомній патології також 0,92 (330/360), і з нормальним каріотипом теж 0,92 (248/270). Відповідно, як серед чоловічих, так і серед жіночих ЗВ, ХП становила 57,1%.



Мал. 1. Каріотип завмерлої на 6–7-му тижні вагітності 47,XX,+1

Незаперечно доведеним є прямий зв'язок частоти ХП з віком вагітних. Використавши 11 інформативних вибірок, включаючи наше дослідження, було проаналізовано кореляційний зв'язок ЕСС з частотою ХП серед ЗВ (табл. 2).

ЕСС коливалось від 0,33 до 1,34. Малоймовірно, що співвідношення може бути 0,33, тобто менше 25% чоловічої статі. Одержано дуже низький від'ємний зв'язок ЕСС з усією хромосомною патологією (r_s=-0,075), але помірний від'ємний зв'язок ЕСС з кількістю трисомій: r_s=-0,352, P>0,2. Відомо, що рідкість статевих зв'язків підвищує ризик виникнення трисомій внаслідок запліднення перезрілої яйцеклітини та виникнення вторинного мейотичного нерозходження. Оскільки випадки вторинного мейотичного нерозходження складають менше третини, можливо, цим пояснюється знижена достовірність від'ємного зв'язку, а також малочисельністю вибірки.

Таблиця 2

Ембріональне співвідношення статі і розподіл автосомних трисомій та моносомії Х серед усієї ХП

Дослідження	Ембріональне співвідношення статі (М:Ж)	Трисомії, %	Моносомії, Х %
Dejmek (1992)	1,34	47,4	18,3
Strom (1992)	1,29	75,9	11,4
Kajii (1980)	1,17	57,3	18,3
Власні (2012)	0,92	57,4	11,7
Warburton (1980)	0,89	53,2	15,1
Hassold (1980)	0,75	44,5	24,2
Eiben (1990)	0,71	60,30	10,5
Menasha (2005)	0,71	65,9	6,8
Guerneri (1987)	0,56	61,4	8,3
Lin (1985)	0,47	33,8	3,8
Menasha (2005)	0,33	64,8	13,3
Коефіцієнт кореляції Спірмена r_s:		-0,352	0,532
		P>0,2	P=0,025

Виявлено середній, достовірний і прямий зв'язок ЕСС з частотою моносомії Х (r_s=532, P=0,025). Навпаки, занадто високий ритм статевого життя може призвести до нейроендокринного виснаження і зниження секреції лютеїнізувального гормону, який стимулює мейоз.

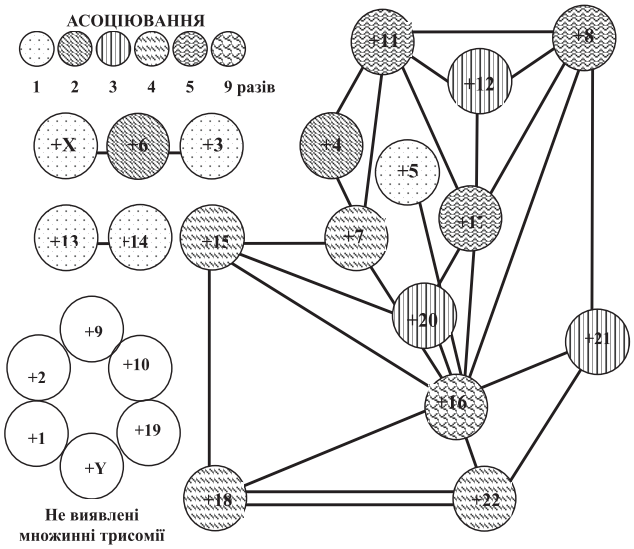
Класичний метод визначення первинної популяційної частоти ХП потребує масштабних міжрегіональних досліджень каріотипу серед новонароджених і загиблих в антенатальний і неонатальний періоди, а також спонтанних абортів I і II триместрів. У нашому дослідженні в якості «групи живих» замість новонароджених використані індуковані (артифіціальні) аборти I триместру. Завдяки УЗД реєструвались тільки вагітності, в яких вислуховувалося серцебиття плода в I триместрі. Майже в 15 разів більша частота ХП серед індукованих абортів, ніж серед новонароджених, дала можливість зменшити вибірку аналізованої групи. Даний метод допомагає проводити дослідження в локальному регіоні за більш короткий час.

Первинна популяційна частота і летальність ХП представлена в табл. 3.

Нами було встановлено, що кожна сьома вагітність супроводжується ХП, частота трисомій склала 1/14, полісомій Х – 1/425, моносомія Х – 1/68, структурних перебудов – 1/142, триплоїдій – 1/49, тетраплоїдій – 1/39. Кожна десята вагітність мала мейотичне нерозходження, мітотичні нерозходження спостерігались з частотою 1/26. ППЧ синдрому Дауна склала 1/166, Едвардса – 1/208, Патау – 1/245. Невідома раніше частота трисомії 1 – 1/4782.

Серйозним порушенням мейозу є утворення множинних трисомій за різними хромосомами. У нашому дослідженні ХП ППЧ дорівнює 0,4% (1/248), а серед ЗВ – 1,82% (1/55). Із 22 виявлених множинних трисомій 20 були подвійними, одна потрійна і одна четверна. З 24 хромосом геному не утворювались множинні трисомії з хромосомами 1,2,9,10,19,Y. У публікації J. Menasha і співавтори (2005) такими хромосомами були 1,3,11,17,19-а, таким чином поки що не знайдено множинних трисомій за участю 1-ї і 19-ї хромосом.

Комбінації множинних трисомій у нашому дослідженні представлені на мал. 2. По 1 разу асоціювали хромосоми: 3,5,13,14,X; по 2 рази: 4,5; по 3 рази: 12,20,21; по 4 рази: 7,15,18,22; по 5 разів: 8,11,17; 9 разів:



Мал. 2. Асоціативний зв'язок множинних трисомій (двадцяти подвійних, по одній потрійній та четверній)

16-а хромосома. Кількість асоціативних комбінацій множинних трисомій знаходяться в прямій кореляційній залежності від популяційної частоти трисомій (r_s=0,708, P<0,001), а отже може залежати від віку вагітних.

Визначена нами ППЧ триплоїдій в 2,06% (1/49) відповідає літературним даним в 2,0%. У той самий час, співвідношення окремих цитогенетичних різновидів, а саме 69,XXX: 69,XXY:69,XYY у світі складає 43,4% : 54,3% : 2,3% відповідно (Jacobs P.A et.al,, 2008) на основі описаних 820 випадків триплоїдій. У нашому дослідженні серед 125 триплоїдій визначено таке співвідношення: 69,XXX – 35,2% : 69,XXY – 57,6% : 69,XYY – 11,2%. Отже триплоїдія діандричного походження 69,XYY зустрічається майже у п'ять разів частіше, ніж у світі – 14/125 проти 12/820 (P<0,001). Вагітності з таким каріотипом переважно анембріонії з неповним гідатидиморфним молем, евакуйовані продукти яких погано культивуються, внаслідок чого не досягається цитогенетичний результат. Нами викорис-

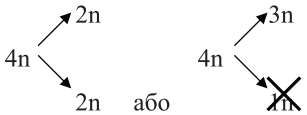
Таблиця 3

Первинна популяційна частота і летальність хромосомної патології в I триместрі на півдні Центральної України

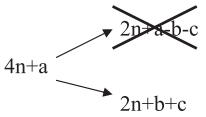
Хромосомна патологія	Завмерлі вагітності, частка $N_з$=0,1263 (n=1208)		Індуковані аборти, частка $N_ж$=0,8737 (n=1517)		Первинна популяційна частота $U=Nз \times fз+Nж \times fж$	Летальність в I триместрі (%) $L=\frac{N_з \times f_з}{U}$
	к-ть	Частота (fз)	к-ть	Частота (fж)		
Усі автосомні трисомії	396	32,7815% (1/3)	52	3,428% (1/29)	7,1352% (1/14)	58,03%
Трисомія +1	2	0,1656% (1/604)	-	-	0,0209% (1/4782)	100%
Трисомія +2	9	0,745% (1/134)	-	-	0,0941% (1/1063)	100%
Трисомія +3	7	0,5795% (1/173)	-	-	0,0732% (1/1366)	100%
Трисомія +4	12	0,9934% (1/201)	1	0,066% (1/1517)	0,1831% (1/546)	68,54%
Трисомія +5	8	0,6622% (1/151)	-	-	0,0836% (1/1196)	100%
Трисомія +6	4	0,3311% (1/302)	-	-	0,0418% (1/2391)	100%
Трисомія +7	9	0,745% (1/134)	-	-	0,0941% (1/1063)	100%
Трисомія +8	17	1,4073% (1/71)	2	0,132% (1/758)	0,2929% (1/341)	60,68%
Трисомія +9	10	0,7278% (1/121)	1	0,066% (1/1517)	0,1622% (1/617)	64,48%
Трисомія +10	9	0,745% (1/134)	3	0,198% (1/506)	0,2669% (1/375)	35,26%
Трисомія +11	8	0,6622% (1/151)	2	0,132% (1/758)	0,1988% (1/503)	42,07%
Трисомія +12	12	0,9934% (1/101)	3	0,198% (1/506)	0,2982% (1/335)	42,07%
Трисомія +13	17	1,4073% (1/71)	4	0,264% (1/379)	0,4081% (1/245)	43,55%
Трисомія +14	16	1,3245% (1/76)	-	-	0,1673% (1/598)	100%
Трисомія +15	30	2,4834% (1/40)	5	0,33% (1/303)	0,6016% (1/166)	52,14%
Трисомія +16	121	10,0166% (1/10)	11	0,725% (1/138)	1,8986% (1/53)	66,63%
Трисомія +17	9	0,745% (1/134)	3	0,198% (1/506)	0,2669% (1/375)	35,26%
Трисомія +18	13	1,0762% (1/93)	6	0,396% (1/253)	0,4815% (1/208)	28,23%
Трисомія +19	1	0,0828% (1/1208)	-	-	0,0105% (1/9564)	100%
Трисомія +20	18	1,4901% (1/67)	2	0,132% (1/758)	0,3034% (1/330)	62,03%
Трисомія +21	19	1,5728% (1/64)	7	0,462% (1/217)	0,6018% (1/166)	33,01%
Трисомія +22	45	3,7252% (1/27)	2	0,132% (1/758)	0,5857% (1/171)	80,33%
(Автосомні трисомії mos)	(22)	1,8212% (1/55)	(4)	0,264% (1/379)	0,4604% (1/217)	49,96%
(Множинні автосомні трисомії)	(22)	1,8212% (1/55)	(3)	0,198% (1/506)	0,4028% (1/248)	57,11%
(Автосмні трисомії t rob)	(12)	0,9934% (1/101)	(1)	0,066% (1/1517)	0,1831% (1/546)	68,54%
Полісомії X*	6	0,4967% (1/201)	3	0,198% (1/506)	0,2355% (1/425)	26,64%
(Полісомії X mos)	(2)	0,1656 (1/604)	(1)	0,066% (1/1517)	0,0785% (1/1274)	26,64%
Моносомія X	81	6,7053% (1/15)	11	0,725% (1/138)	1,4804% (1/68)	57,14%
(Моносомія X mos)	(9)	0,745% (1/134)	(8)	0,527% (1/190)	0,5548% (1/180)	18,96%
Структурні перебудови хромосом, крім t rob	17	1,4073% (1/71)	6	0,396% (1/253)	0,5233% (1/191)	33,96%
Триплоїдії	125	10,3477% (1/10)	13	0,857% (1/117)	2,0556% (1/49)	63,58%
(Триплоїдії mos)	(2)	0,1656% (1/604)	(3)	0,198% (1/506)	0,1937% (1/516)	10,8%
Тетраплоїдії	65	5,3808% (1/19)	33	2,175% (1/46)	2,5802% (1/39)	26,34%
(Тетраплоїдії mos)	(32)	2,649% (1/38)	(28)	1,846% (1/54)	1,9472% (1/51)	17,18%
Уся хромосомна патологія	690	57,1192% (1/2)	118	7,778% (1/13)	14,0102% (1/7)	51,49%
Мейотичне нерозходження	590	48,8411% (1/2)	69	4,548% (1/22)	10,1426% (1/10)	60,82%
Мітотичне нерозходження	100	8,2782% (1/12)	49	3,23% (1/31)	3,8676% (1/26)	27,03%

товувався прямий метод каріотипування клітин цитотрофобласта, що і стало, очевидно головною причиною значно вищої частоти цього типу триплоїдій. Другою причиною може бути порушення чоловічого мейозу внаслідок медикаментозних втручань із застосуванням гормональних препаратів, алкалоїдів, антибіотиків та інших препаратів цитостатичної дії.

У дослідженій нами виборці ППЧ тетраплоїдій склала 2,58% (1/39). У нашій роботі старанно фіксувались мозаїчні поліплоїдії. За істинний мозаїцизм приймали випадки, де анеуплоїдні клітини складали від трьох і більше. Тетраплоїдії – поліплоїдії мітотичного походження, на відміну від триплоїдій, поліплоїдій мейотичного походження. ППЧ мозаїцизму серед тетраплоїдій в 10 разів перевищує триплоїдний і становить 75,5% у популяції людини. Така висока схильність тетраплоїдного генотипу до нормалізувального мітотичного поділу:



На нашу думку, це може сприяти утворенню множинних трисомій, особливо при анеуплоїдних тетраплоїдіях



і тому при подібних комбінаціях, гіпоанеуплоїдні генотипи гинуть, а гіперплоїдні продовжують клонуватись. Таке припущення нами висувається на основі знахідок анеуплоїдних поліплоїдій за хромосомами: 4n - +4; +7 mos; +8; +9; +12; +16; +16mos; (п'ять випадків) +17mos; +20mos; +21mos; -X (два випадки); 3n - +7; +9; +10; +17mos; +19; +20. У випадках мозаїцизму додатковий клон представляли трисомії за аналогічними хромосомами.

Проведений кореляційний аналіз зв'язку летальності автосомних трисомій з їх ППЧ показав значний зворотний (r_s=-0,626) зв'язок при високій достовірності (P<0,002). На графіку залежності (мал. 3) чітко вимальовуються п'ять умовних груп автосомних трисомій:

Група А – трисомії 1;2;3;5;6;7;14;19, – з повною летальністю (L=100%) і низькою частотою зустрічаємості (U=0,01–0,17%);

Група В – трисомії 4;8;9;20, – L=62,0–68,5%, U=0,16–0,30%;

Група С – трисомії 10;11;12;13;17, – L=35,3–43,6%, U=0,20–0,41%;

Група D – трисомії 18;21, – L=28,2–33,0%, U=0,48–0,60%;

Група Е – трисомії 15;16;22, – відрізняються від інших груп при високій летальності (L=52,1–80,3% супроводжується найвищою частотою (U=0,59–1,90%) , хромосоми цієї групи мають найбільший поліморфізм гетерохроматинових прицентромерних районів (qh), що може значно впливати на утворення і функціонування кінетохорів.

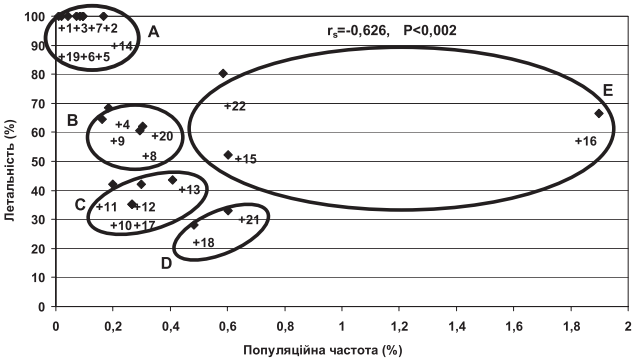
Отже аналіз власних багаторічних досліджень і світових літературних даних дозволяє зробити наступні висновки:

1. Кожна сьома вагітність супроводжується ХП.

2. Серед анембріоній не спостерігається достовірного підвищення частоти ХП у порівнянні з ЗВ за наявності ембріона.

3. Прямий метод каріотипування ворсин хоріона ЗВ дозволяє виявляти більшу кількість рідкісних трисомій.

4. Популяційна частота трисомії 1 складає 1/4782 вагітностей.



Мал. 3. Зворотний кореляційний зв'язок летальності автосомних трисомій з їх популяційною частотою

5. Виявлено прямий достовірний зв'язок рівня ЕСС з кількістю моносомії Х серед ЗВ.

6. Виявлено достовірний зворотний зв'язок летальності автосомних трисомій з ППЧ, тобто чим вище летальність, тим нижче популяційна частота.

7. Найнижча летальність спостерігається при трисомії 18 та 21–28,2% та 33,0% відповідно, що пояснює їх достатньо високу зустрічаємість у II та III триместрах та серед новонароджених.

8. Кількість асоціативних комбінацій множинних трисомій знаходиться в прямій залежності від популяційної частоти трисомій.

Мозаїчна тетраплоїдія складає 75,5% від усіх тетраплоїдій.

9. Можливо припустити, що одним із механізмів утворення множинних і звичайних трисомій є мітотичний, вирівнювальний поділ гіпертетраплоїдних бластомірів на ранніх стадіях.

10. В Україні спостерігається п'ятикратне перевищення питомої ваги триплоїдії 69,XYY діандричного походження у порівнянні зі світовими показниками, що пояснюється медико-соціальними факторами та особливостями застосованого методу цитогенетичного дослідження.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banzai M., Sato S., Matsuda H. Kanasugi H. Trisomy 1 in a case of a missed abortion.// J Hum Genet , 2004, 49: 396–397.

2. Boue J, Bou A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. //Teratology 1975; 12 :11–26.

3. Brewis A.A. Secondary Sex Ratios and Patterns of Sexual Behavior: A Test of James' Proposition. Annals of the New York Academy of Sciences Vol.709. Human reproductive ecology: Interactions of environment, fertility, and behavior by Campb'ell K.L. and Wood J.W. //The New York Academy of Sciences. New York, 1994; 225–226.

4. Dejmek J, Vojtassak J, Malova J. Cytogenetic analysis of 1508 spontaneous abortions originating from south Slovakia. //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 46:129–136.

5. Dunn TM, Grunfeld L, Kardon NB. Trisomy 1 in a clinically recognized IVF pregnancy.// Am J Med Genet 2001;99:152–153.

6. Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. //Am J Hum Genet 1990;47:656–663.

7. Guerneri S, Bettio D, Simoni G, Brambati B, Lanzani A, Fraccaro M. Prevalence and distribution of chromosome abnormalities in a sample of first trimester internal abortions. //Hum Reprod 1987;2:735–739.

8. Hanna JS, Shires P, Matile G. Trisomy 1 in a clinically recognized

pregnancy.// Am J Med Genet 1997;68:98.
9. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. //Ann Hum Genet 1980;44:151–178.
10. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy.// Hum Genet 1985;70:11–17.
11. Jacobs P.A, Trunca C., Migeon B.R., Pappas K, Stetten G. X inactivation in triploidy and trisomy: the search for autosomal transfactors that choose the active X. Eur. //J. Hum. Genet. 2008:16: 153–162.
12. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. //Hum Genet 1980;55:87–98.
13. Kline J, Stein Z. Epidemiology of Chromosomal Anomalies in Spontaneous Abortion: Prevalence, Manifestation and Determinants. In: Bennett MJ, Edmonds DK, editors. Spontaneous and Recurrent Abortion. //Chicago: Oxford Blackwell Scientific 1987;29–50.
14. Lin CC, De Braekeleer M, Jamro H. Cytogenetic studies in spontaneous abortion: the Calgary experience. //Can J Genet Cytol 1985; 27 :565–570.
15. Makino T, Sakai A, Sugi T, Toyoshima K, Iwasaki K, Maruyama T, Saito S, Umeuchi M, Iizuka R. Current Comprehensive Therapy of Habitual Abortion. Annals of the New York Academy of Sciences .Vol 626 - Frontiers in Human Reproduction. Ed: by SeppдJд and Hambergee L. //The New York Academy of Sciences. New York, 1991; 597–604.
16. Menasha J., Levy B., Hirschhorn K., Kardon N.B. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study. //Genetics in Medicine 2005; 7, 251–263;
17. Strom CM, Ginsberg N, Applebaum M, Bozorgi N, White M, Caffarelli M, et al. Analyses of 95 first-trimester spontaneous abortions by chorionic villus sampling and karyotype. //J Assist Reprod Genet 1992; 9 :458–461.
18. Warburton D, Stein Z, Kline J, Susser M. Chromosome abnormalities in spontaneous abortion: Data from the New York City study. In: Porter IH, Hook EB, editors. Embryonic and fetal death. //New York: Academic Press 1980; 261–287.
19. Watt J.L, Templeton A.A, Messinis I., Bell L., Cunningham P., Duncan R.O.Trisomy in an eight cell human pre-embryo. //J Med Genet, 1987, 24(1): 60-64 .42 дні.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЧЕМ ГРОЗИТ ПЛОДУ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА С В ОРГАНИЗМЕ МАТЕРИ

Недостаток в организме беременной женщины витамина С приводит к раннему прекращению развития отдельных участков головного мозга плода. Подобную аномалию впоследствии исправить невозможно. Поэтому будущая мама должна принимать витамины.

Дефицит витамина С в организме беременной приводит к тому, что во время внутриутробного развития плода у него слишком рано прекращается формирование такого участка мозга как гиппокамп. Эта зона мозга отвечает за перевод кратковременной памяти в долговременную, что очень важно при обучении, а также овладении различными навыками.

Как установили датские ученые, у младенцев, родившихся от матерей, страдавших дефицитом витамина С, объем гипппокампа был в среднем на 15% меньше по сравнению с малышами, матери которых в период беременности имели в организме этот витамин в должных количествах.

Авторы исследования, сотрудники университета в столице Дании (University of Copenhagen) подчеркивают, что после появления ребенка на свет уже невозможно вернуть его гиппокампу нормальные размеры путем назначения витаминных препаратов. Поэтому будущая мама должна помнить о том, что необходимо обследоваться у врача на предмет дефицита витаминов как сразу после наступления беременности, так и во время нее.

Проблему с гиппокампом у новорожденных, не получавших во время внутриутробного развития достаточных количеств витамина, авторы обнаружили во время опытов с морскими свинками. Эти животные, как и люди, не могут синтезировать витамин С в организме и должны получать его с пищей.

Авторы давали потомству, родившегося от самок с искусственно вызванным дефицитом витамина, высокие дозы этого вещества в возрасте 2-х месяцев, что соответствует подростковому возрасту у детей. Однако гиппокамп так и не приобрел нормального объема.

Ученые обследовали несколько тысяч жителей Дании и обнаружили, что в некоторых регионах этой высокоразвитой страны до 20% населения имеют в организме недостаточные количества витамина С, а также и других витаминов.

http://www.health-ua.org

Профілактика плацентарної дисфункції з позицій індивідуальних особливостей організму жінки

В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко, Г.Л. Лавриненко, О.В. Волченко, С.В. Лісковський

Одеський національний медичний університет

Обстежено 351 вагітну. При плацентарній дисфункції частота поліморфізму eNOS3 4a/a, MTHFR C677T та T677T, GST m1 0/0 склала 58,3%; 75,0%; 79,2% з шансами розвитку ускладнень 21,2; 21,2; 10,6 відповідно. Дефіцит йоду мають 26,2% вагітних, низький і надмірний вміст відповідно – 51,0% і 22,8%. Вміст фолієвої кислоти і ціанокобаламіну був знижений у 2,8; 2,3 разу, гомоцистеїну – підвищений у 5,1 разу по відношенню до показників норми. Визначення індивідуальних особливостей організму жінки є компонентом предуктивної медицини.

Ключові слова: *профілактика, плацентарна дисфункція, індивідуальні особливості, організм жінки.*

Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень залишається одним з найбільш важливих завдань у сучасній медицини. Незважаючи на багаточисленні дослідження етіології та патогенезу ускладнень перебігу вагітності, застосовані лікувально-профілактичні заходи, частота плацентарної дисфункції (ПД) досягає понад 65%, залишається високою і не має тенденції до зниження. Переривання вагітності в I триместрі складає 50–70%, невиношування – 25%, що свідчить про актуальність даної проблеми [2].

ПД є наслідком декількох, а іноді і комплексу факторів. У більшості випадків важко визначити, яка первинна причина ПД. ПД може виникати на фоні екстрагенітальної патології, невиношування. Визначення етіологічних чинників в кожному окремому випадку дає можливість розробити індивідуальні принципи профілактики. Індивідуальний підхід до пацієнтки обґрунтований її генетичною унікальністю [3]. Визначення схильності до захворювань мультифакторної природи, в тому числі ПД, дає можливість проводити своєчасну їх профілактику ще на доклінічному етапі.

Метою дослідження було обґрунтування індивідуальної профілактики ПД мультифакторної природи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчено анамнестичні, клінічні, лабораторні особливості перебігу вагітності у 351 жінки репродуктивного віку: 279 основної групи (А) з верифікованими ознаками ПД та 72 – групи порівняння (Б), у якій проводили індивідуальну запропоновану профілактику ПД. Усім обстеженим виконано визначення поліморфізму генів ферментів II фази детоксикації (метаболізму) глутатіон-S-трансферази (GST m1), ферменту фолієвої кислоти метилентетрагірофолатредуктази (MTHFR), ендотеліальної NO-синтази (eNOS – 4a/4b в інтроні 4) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Методика кількісного визначення загального L-гомоцистеїну у людській крові або плазмі полягала у застосуванні тест-системи імуноферментного аналізу. Проведено визначення вмісту у крові вагітних фолієвої кислоти, ціанокобаламіну імунохемілюмінесцентним методом (референтні величини ціанокобаламіну становили 180–914 пг/мл, фолієвої кислоти – 5–20 нг/мл). Уміст йоду в сечі визначали за допомогою Йодтесту (набір для напівкількісного визначення йоду в сечі фірми «Норма»).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчали сімейний анамнез щодо захворювань серцево-судинної системи та іншої патології, клінічні особливості перебігу вагітності.

Середній вік обстежуваних склав 24,5±4,3 року. Регулярно харчувались лише 63,9% жінок, проте цей показник викликав сумнів.

Вивчення даних анамнезу життя 351 жінки репродуктивного віку груп обстеження, соматичного стану, наявності генітальних, екстрагенітальних захворювань, їх професійної належності, якості довкілля місць мешкання, наявності міграції в межах області, країни дало можливість виділити фактори, які опосередковано можуть призводити до виникнення ПД, в основі якої лежить судинна дисфункція: мешкання в районах з низькою якістю питної води (100,0%), високою загазованістю (62,1%), наявністю впливу високочастотних мікрохвиль, хроніостресу (27,6%), незбалансоване харчування (37,9%), вживання алкоголю та надмірне вживання розчинної кави (41,9%), тютюнопаління (62,1%). Соматичний анамнез був ускладнений екстрагенітальною патологією такої структури: захворювання серцево-судинної системи – 61,5%, обмінно-ендокринні порушення – 50,2%, патологія травного тракту – 40,5%.

В останні роки з'явилися численні дані, що свідчать про дисфункцію ендотелію як фактора виникнення соматичних захворювань. До спільних принципів патогенезу, що властиві практично всім екстрагенітальним патологіям, відносять активацію вільнорадикальних процесів, виникнення оксидативного стресу. Виходячи з цього, порушення в судинній системі організму матері, ФПК та локальні безпосередньо в хоріоні/плаценті, представляються можливим ланцюгом патогенетичного механізму ПД. Ураховуючи результати сучасних досліджень в області медичної генетики та епігенетики, ми не виключали, що виникнення ПД може бути пов'язане саме з порушенням активності генів ферментів ендотеліальної дисфункції, в тому числі ендотеліальної синтази, що продукується в епітеліальних клітинах ендотелію судин, плаценті та фолатного циклу, метаболізму (гени ферментів II фази детоксикації).

Беручи до уваги той факт, що в ґенезі ПД лежить ендотеліальна дисфункція, визначено та вивчено алелі генів ферментів ендотелію судин (eNOS3), фолатного цикла (MTHFR), метаболізму (II фази детоксикації) (GSTm1). Комплексне вивчення наявності поліморфізму декількох генів – кандидатів з одночасним аналізом біохімічної активності відповідних ферментів є більш достовірним дослідженням.

Абсолютна більшість жінок з ПД основної групи мали мутантні форми алелей досліджуваних генів (табл. 1).

Таблиця 1

Частота визначення мутантних форм генів ферментів eNOS3, MTHFR, GSTm1

Гени	Група А, n-279		Група Б,n-72	
	Абс. число	%	Абс. число	%
eNOS3 a/a	151	54,2	12	16,7
MTHFR C677T та T677T	194	69,4	8	11,1
GSTm1 0/0	201	72,2	40	55,6

Сумісне визначення наявності поліморфізму трьох генів було у 54,2% обстежуваних, двох – у 69,4% вагітних основної групи.

На особливу увагу заслуговував аналіз алелей генів ферментів eNOS3, MTHFR, GSTm1 у жінок основної групи з такими гестаційними ускладненнями, як загроза передчасних пологів, прееклампсія, затримка росту плода. У всіх жінок основної групи з прееклампсією виявлено мутантну гомозиготну форму поліморфізму eNOS3, з передчасними пологами – нульові алелі GSTm1, з синдромом затримки росту плода – гомозиготні алелі 677 T/T MTHFR.

У вагітних з ПД встановлена достовірно висока частота поліморфізму eNOS3 4a/a, MTHFR C677T та T677T, GST m1 0/0, яка відрізнялася залежно від ступеня вираженості метаболічних процесів. Найбільша частота мутантних варіантів поліморфізму eNOS3 4a/a, MTHFR C677T та T677T, GST m1 0/0 (58,3%; 75,0%; 79,2% відповідно) встановлена у групі вагітних з первинною ПД з шансами розвитку ускладнень (OR) 21,2; 21,2; 10,6; у групі порівняння – 1,3; 0,9; 2,2.

Одержані результати підтверджують наявність індивідуальних особливостей організму жінки. Отже ці показники мають як прогностичне, так і діагностичне значення, виникнення ПД та є підґрунтям для визначення патогенетично обґрунтованих терапевтичних заходів до та під час вагітності. Проведення передконцепційної підготовки не виключає можливості розвитку ПД у вагітних з мутантними формами алелей досліджуваних генів ферментів, проте сприятиме зниженню ризику її виникнення, тяжкості клінічного перебігу, наслідків для організму плода в результаті застосування в динаміці спостереження своєчасної етіопатогенетичної терапії, що спрямована на стабілізацію окисно-відновних процесів, метаболізму.

Визначення екскреції йоду з сечею у вагітних м. Одеси проведено вперше. Результати визначення екскреції йоду у сечі 351 (100%) обстежуваних показали, що діапазон меж 70–100 мкг/л був у 92 (26,2%), 101–200 мкг/л – у 115 (32,8%), 201–300 мкг/л – у 64 (18,2%), 300 і > мкг/л – у 80 (22,8%) вагітних. Виходячи з цього, можна стверджувати, що дефіцит йоду мають 26,2%, низький і надмірний вміст відповідно – 51,0% і 22,8% вагітних із числа мешканок м.Одеси.

У вагітних з пієлонефритом вміст фолатів був достовірно нижчим ($p<0,001$) контролю, знижувався протягом гестації. Найбільш низькі показники були характерними для вагітних з дисфункцією плаценти: фолієвої кислоти – у 1,8 разу, ціанокобаламіну – у 1,3 разу. У 75,0% даної групи жінок з мутантними формами MTHFR C677T та T677T вміст фолієвої кислоти і ціанокобаламіну був знижений у 2,8; 2,3 разу.

При фізіологічному перебігу вагітності вміст гомоцистеїну у крові знижується за триместрами гестації і складає 8,4–5,7 мкмоль/л, що узгоджується з даними літератури [1, 4] (табл. 2).

У групах вагітних з розвитком ПД концентрація гомоцистеїну достовірно ($p<0,001$) збільшувалась у процесі гестації.

Таблиця 2

Вміст гомоцистеїну у крові вагітних за термінами гестації (мкмоль/л)

Термін обстеження	Групи	
	А, n=279	Б, n=72
I триместр	18,2±0,3*	14,1±0,7*
II триместр	22,5±0,24*#	17,9±0,9*#
III триместр	29,1±0,83*#	22,4±0,82*#

Примітки: * – $p<0,001$ по відношенню до нормальних показників;
– $p<0,001$ по відношенню до попереднього визначення.

Встановлено, що при вихідних концентраціях гомоцистеїну 18,2±0,3 мкмоль/л (група А) розвиток ПД реально існує з терміну формування плаценти. До терміну пологів у даній групі діагностовано гіпергомоцистеїнемію високого рівня – 29,1±0,83 мкмоль/л, що було більшим у 1,6 разу відносно вихідного рівня та у 5,1 разу по відношенню до показників норми.

Вихідний рівень гомоцистеїну у групі Б склав 14,1±0,7 мкмоль/л і був достовірно вищим від показників норми у 1,7 разу. По відношенню до групи А вихідна концентрація гомоцистеїну у крові вагітних групи Б була меншою у 1,3 разу (різниця суттєва – $p<0,001$) і розцінювалось нами як гіпергомоцистеїнемія середнього ступеня тяжкості. Таку величину концентрації гомоцистеїну у I триместрі можна розцінювати як предиктор розвитку ПД мультифакторної природи.

ВИСНОВКИ

Визначення індивідуальних особливостей організму жінки, а саме наявності генетичної схильності до виникнення акушерських, перинатальних ускладнень, є компонентом предуктивної медицини, що дає можливість попередити розвиток тяжких наслідків шляхом застосування профілактичних заходів на підставі визначення етіологічних чинників та патогенетичних механізмів їх утворення.

У жінок з плацентарною дисфункцією мультифакторної природи виявлено критично знижений вміст фолієвої кислоти та ціанокобаламіну, що підтверджує наявність порушень метаболічних процесів.

Профилактика плацентарной дисфункции с позиций индивидуальных особенностей организма женщины

В.Н. Запорожан, В.П. Мищенко, И.В. Руденко, А.Л. Лавриненко, Е.В. Волченко, С.В. Лисковский

Обследована 351 беременная. При плацентарной дисфункции частота полиморфизма eNOS3 4a/a, MTHFR C677T и T677T, GST m1 0/0 составила 58,3%; 75,0%; 79,2% с шансами развития осложнений 21,2; 21,2; 10,6 соответственно. Дефицит йода имеют 26,2% беременных, низкое и избыточное содержание – 51,0% и 22,8% соответственно. Содержание фолиевой кислоты и цианокобаламина

было снижено в 2,8; 2,3 раза, гомоцистеина – повышено в 5,1 раза по отношению к показателям нормы. Определение индивидуальных особенностей организма женщины является компонентом предуктивной медицины.
Ключевые слова: *профилактика, плацентарная дисфункция, индивидуальные особенности, организм женщины.*

Prophylaxis of placenta disfunction from positions of individual features organism of woman

V.N. Zaporozhan, V.P. Mischenko, I.V. Rudenko, A.L. Lavrinenko, E.V. Voltchenko, S.V. Liskovsky

351 pregnant is inspected. Frequency of polymorphism of eNOS3 4a/a, MTHFR C677T and T677T, GST m1 0/0 at placenta disfunction was 58,3%; 75,0%; 79,2% with the chances of development of complications 21,2; 21,2; 10,6 accordingly. 26,2% pregnant have a deficit of iodine, low and excessive maintenance – 51,0% and 22,8% accordingly. The table of contents of folic acid and cyanocobalamin was reduced in 2,8; 2, 3 times, homocystein - in 5, 1 time promoted in relation to the indexes of norm. Determination of individual features of organism of woman is the component of preductiv medicine.
Key words: *prophylaxis, placenta disfunction, individual features, organism of woman.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахмедова Е.М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14. 01. 01 «Акушерство и гинекология» / Е.М. Ахмедова. – М., 2003. – 19 с
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – Спб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
4. Озолиня Л.А. Значение гипергомоцистеинемии и возможности ее коррекции в акушерской практике / Л.А. Озолиня // «Здоров'я України», 2008. – № 10/1. – С. 63.

ОТКРЫТИЕ УЧЕНЫХ ПРОЛИВАЕТ СВЕТ НА ПРИЧИНЫ «НЕОБЪЯСНИМОГО» БЕСПЛОДИЯ

Ежегодно во всем мире около 1 миллиона супружеских пар обращаются за медицинской помощью из-за проблем с зачатием ребенка. Приблизительно в 30% случаев врачи не могут установить причины бесплодия. Новое открытие объясняет это явление.

Термин "необъяснимое бесплодие" является условным – врачи не могут объяснить причин проблем с зачатием ребенка потому, что наука просто еще не достигла необходимого уровня. Вследствие этого профессионалы чаще пользуются более точными терминами: бесплодие неясного генеза или идиопатическое бесплодие.

Это явление заключается в том, что даже самые тщательные обследования не выявляют никаких патологий в организмах и мужчины и женщины, все показатели у них в норме – тем не менее, беременность не наступает даже после многих лет попыток.

Британским исследователям из университета королевы в городе Белфаст (Queen's University Belfast) удалось установить причины если не всех, то, по крайней мере, значительной части случаев бесплодия неясного генеза.

Ученые наблюдали 239 супружеских пар и после тщательного изучения спермы мужчин обнаружили, что в большинстве случаев число сперматозоидов с поврежденной ДНК было очень велико.

Наличие в эякуляте относительно небольшого количества сперматозоидов с поврежденной ДНК является нормой – обычно до 15% сперматозоидов имеют подобные повреждения. Однако у 80% мужчин, принимавших участие в исследовании, сперматозоиды с поврежденной ДНК составляли от 25% и больше.

Открытие стало возможным благодаря новой методике, разработанной учеными из Белфаста. Этот метод получил название SpermComet, он позволяет изучить состояние ДНК отдельного сперматозоида.

"Здоровье Украины"

Особливості перебігу переношеної вагітності, пологів та стану новонароджених

Ю.Я. Круть, Н.Ю. Богуславська
Запорізький державний медичний університет

Здійснено ретроспективний аналіз 72 історій пологів пацієнток з переношеною вагітністю, які були госпіталізовані та розроджені на базі КУ «Пологовий будинок № 5 м. Запоріжжя» за 2011 рік.
Ключові слова: *переношена вагітність, обстеження, ускладнення, розродження.*

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За програмою перинатального скринінгу УЗД на ранніх термінах вагітності було проведене у 61 (84,8%) вагітної, у подальшому оцінювали результати УЗД, виконаного в акушерському стаціонарі у відділенні патології вагітності. При цьому проводили оцінювання фетометричних параметрів, визначали ступінь зрілості посліду за класифікацією P.A. Grannum (1979). Для оцінювання функціонального стану плода вивчали його біофізичний профіль, використовуючи методику F.A. Manning (1985) у 52 (72,0%) пацієнток. Кардіотокографічне дослідження (КТГ) проводили у всіх вагітних за допомогою апарата «FETALCARE» непрямим способом. Інтерпретацію даних КТГ проводили за шкалою W. Fischer (1976). Допплєрометричне дослідження кровотоку проведено у 52 (72,3%) вагітних шляхом вимірювання кривих швидкостей кровотоку (КШК). Серед спектра артеріальних судин вимірювали показники судинної резистентності: систоло-діастоличне відношення (СДВ), індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ). Вимірювання показників проводили в артерії пупкового канатика (АП), правій та лівій маткових артеріях (ПМА та ЛМА), середньомозковій артерії плода (СМА).

Переношена вагітність та запізнілі пологи заслуговують на велику наукову та практичну увагу в сучасному акушерстві через те, що частота цієї патології залишається високою і коливається в межах 4–14% [1].

Переношеною вагітністю слід вважати вагітність, яка продовжується більше 42 повних тижнів (294 доби або більше) від першого дня останнього нормального менструального циклу (Наказ МОЗ України від 27.12.2006 року № 901 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Переношена вагітність»).

Важливість і актуальність цієї проблеми пояснюється значною кількістю ускладнень перебігу вагітності та запізнілих пологів, високою перинатальною смертністю та захворюваністю новонароджених .

За даними медичної статистики у 2011 році показник перинатальної смертності у КУ «Пологовий будинок № 5 м. Запоріжжя» склав 17,4‰; показник ранньої неонатальної смертності становив 7,1‰. Захворюваність новонароджених склала 21,3%.

Незважаючи на прогресивний розвиток перинатальної медицини, переношена вагітність на сьогодні посідає одне з перших місць серед причин перинатальної смертності та неонатальної захворюваності. Значним резервом зниження перинатальної смертності та перинатальної захворюваності є оптимізація тактики ведення жінок із переношеною вагітністю.

З пролонгацією терміну вагітності зростає перинатальна захворюваність: після 41-го тижня вагітності перинатальна захворюваність становить 10,8%, у 42 тиж – 32,5%, у 43 тиж – 64,5% [2].

Широкий спектр причин та остаточно не з'ясований патогенез переношування, невиражені клінічні симптоми та відсутність патогномонічних ознак розвитку цієї патології зумовлюють значні труднощі в її діагностиці. Як наслідок, проводять несвоєчасну діагностику, недооцінку тяжкості стану матері і плода, неадекватну тактику ведення та вибір методу розродження, неповний обсяг необхідних профілактичних заходів [3, 4].

Актуальність проблеми переношування вагітності визначається великою кількістю ускладнень під час пологів (аномалії пологової діяльності, кровотеча у третій період пологів і в ранній післяпологовий період), високим відсотком проведення оперативних пологів.

Головними передумовами розвитку переношування вагітності є: ендокринна патологія, спадковість, інфантилізм, порушення механізмів розвитку пологової діяльності, зокрема порушення функціонального стану ЦНС, зміни співвідношень активності стимуляторів та інгібіторів міометрію тощо [3,4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз анамнестичних даних свідчить, що середній вік обстежених пацієнток склав 28,5 року. У жіночій консультації під наглядом перебували 68 (94,5%) жінок.

За соціальним статусом переважали домогосподарки. Серед обстежених жінок першовагітних була 41 (56,9%) та впершенароджуючих – 54 (75, 06%). Серед обстежених частота мимовільних викиднів в анамнезі склала – 23,6%, штучних абортів – 19,46% , ектопічних вагітностей – 4,17%. Переношування в анамнезі спостерігалося у 5 (6,95%) обстежених вагітних.

Під час аналізу менструальної функції у жінок з переношуванням виявлено, що у 7 пацієнток (9,7%) був пізній початок менструації, порушення менструального циклу – у 32 (44,5%). Гінекологічні захворювання виявлені у 21 (29,2%) пацієнтки: хронічні запальні процеси у 3 пацієнток (4,2%), патологія шийки матки у 18 пацієнток (25,02%).

Екстрагенітальні захворювання спостерігались у 56 (77,8%) пацієнток: захворювання сечовивідної системи (пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, цистит) – у 9 (12,5%), серцево-судинні захворювання (пролапс мітрального клапана, гіпертонічна хвороба, нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом, варикозна хвороба) – у 16 (22,4%), захворювання дихальних шляхів (хронічний бронхіт, бронхіальна астма) – у 5 (6,9%), захворювання ЛОР-органів (ангіна, гайморит) – у 5 (6,9%), захворювання травного тракту (гастрит, виразкова хвороба, гепатит) – у 4 (5,6%), ендокринна патологія (ожиріння, патологія щитоподібної залози) – у 17 (23,6%).

На TORCH-інфекцію під час вагітності обстежено 23 (31,9%) жінки, виявлено 13 (18,1%) випадків інфікування. Серед них 1 випадок (1,4%) цитомегаловірус (ЦМВ), 1 (1,4%) – уреаплазмоз, хламідійна інфекція – 7 (9,7%), токсоплазмоз – 1 випадок (1,4%), герпетична інфекція – 2 (2,8%).

Ускладнення перебігу вагітності спостерігали у 34 (47,3%) пацієнток. Анемія вагітних виявлена у 18 (25,0%) пацієнток. Загроза переривання ускладнювала перебіг вагітності у 20 (27,8%) випадках. Істміко-цервікальна недостатність виявлена в 2 (2,8%) випадках. Загроза передчасних пологів мала місце у 12 (16,7%) випадках. Запальні процеси: бессимптомна бактеріурія – 2 випадки (2,8%), гестаційний пієлонефрит – 5 випадків (6,9%), кольпіт – 9 (12,5%). У 5 (6,9%) пацієнток під час вагітності спостерігали ГРВІ. Мав місце 1(1,4%) випадок холестазу вагітних.

Прееклампсія була виявлена у 15 (20,9%) вагітних, у 11 (15,3%) діагностовано прееклампсію легкого ступеня, у 4 (5,6%) – прееклампсію середнього ступеню.

УЗД було проведено у всіх вагітних: гіпоплазія плаценти виявлена у 3 (4,2%) випадках, маловоддя у 18 (25,0%), багатоводдя – у 12 (16,7%) випадках, петрифікати та кальцинати у плаценті спостерігали у 19 (26,4%) випадках. Допплерометричне дослідження проводили у 52 (72,3%) пацієнток. Порушення матково-плацентарного кровотоку 1А ступеня виявлено у 12 (16,7%) випадках, 1В ступеня – у 2 (2,8%) випадках.

Пологи супроводжувалися такими ускладненнями: передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) – у 7 (9,7%) пацієнток, слабкість пологової діяльності у 14 (19,5%). У 3 (4,2%) жінок мала місце клінічна невідповідність розмірів плода і таза. Такі ускладнення, як гіпертермія у пологах та хоріоамніоніт відзначали у 3 (4,2%) та 2 (2,3%) жінок відповідно.

Дистрес плода під час пологів було діагностовано у 9 (12,5%) жінок. Аналізуючи запізнілі пологи, слід зазначити, що ускладнення під час їх перебігу збільшилися в 4 рази в порівнянні з терміновими пологами. Частота вакуум-екстракцій плода при термінових та запізнілих пологах склала 2,5% проти 9,7% відповідно.

У 23 (31,2%) випадках спостерігали травму пологових шляхів. Як наслідок цього – підвищення крововтрати в пологах та збільшення післяпологових ліжко-днів. Післяпологова кровотеча мала місце у 11 (15,3%) випадках запізнілих пологів.

З метою індукції пологової діяльності при переношуванні вагітності препідил-гель застосовували у 6 (8,3%) жінок. Після його введення відбулося 2 (33%) фізіологічних пологів. Під час 3 (50%) пологів виник гострий дистрес плода і пологи були завершені шляхом вакум-екстракції плода. В одному випадку (17%) розвинулася слабкість пологової діяльності, яка не піддавалась медикаментозній корекції, внаслідок чого вагітна була розроджена шляхом кесарева розтину.

Проаналізовані антропометричні дані новонароджених та стан немовлят при запізнілих пологах. У 14 (19,5%) випадках народжувались крупні плоди (маса тіла при народженні більше 4000,0 г, а у 2 (2,8%) – гігантські (маса тіла при народженні 5000,0 г). Співвідношення між хлопчиками та дівчатками у новонароджених склало 30 до 42.

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині склала 5,8 бала, на п'ятій хвилині – 8,0 бала. Рання неонатальна смертність серед переношених новонароджених склала 4,2‰ (серед усіх доношених новонароджених показник склав 0,3%). Перинатальна смертність при переношеній вагітності склала 69,4‰ – 5 випадків (загальна перинатальна смертність склала 17,4‰ за 2011 рік за даними КУ «Пологовий будинок № 5 м. Запоріжжя»).

Патогістологічне дослідження посліду було проведено у 100% породілей. Інволютивні зміни спостерігали в 42 (58,4%) випадках, децидуїт – у 9 (12,5%) випадках, набряк основної речовини пупкового канатика – у 7 (9,7%). Ознаки хоріоамніоніту були у 7 (9,7%) послідах. Сукупність ознак децидуїту та інволютивних змін мали місце при 11 (15,3%) дослідженнях.

ВИСНОВКИ

1. Конституційні та вікові особливості жінок, хронічні соматичні та генітальні запальні захворювання, порушення менструальної та фертильної функції, ендокринопатія, ожиріння є тим фоном, на якому розвивається переношування вагітності.

2. При переношеній вагітності спостерігається велика кількість ускладнень, а саме: ПРПО, слабкість пологової діяльності, пологовий травматизм, післяпологова кровотеча, дистрес плода, оперативні пологи (вакуум-екстракції та кесарів розтин).

3. Для діагностики переношеної вагітності слід враховувати дату останньої нормальної менструації, можливу дату запліднення, овуляції, першого відвідування жіночої консультації, відчуття вагітною рухів плода, дані УЗД в І триместрі вагітності (вимірювання куприково-тім'яного розміру ембріона).

4. Високий відсоток перинатальних втрат, захворюваності новонароджених потребують подальших зусиль в пошуку оптимальних індивідуалізованих підходів до ведення переношеної вагітності та запізнілих пологів.

Peculiarities of post-term pregnancy, childbirth and neonatal condition

J.J. Krut', N.Y. Boguslavskaya

The article presents retrospective analysis of 72 cases of prolonged pregnancies of women, which were delivered in delivery hospital 5 of Zaporizhzhya during 2011.

The existing evidence from observational studies links post-term pregnancy with increased perinatal morbidity and mortality.

Key words: *prolonged pregnancy, inspection, complications, delivery.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 року № 901 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Переношена вагітність».

2. Вученович Ю.Д. Программированные роды при переношенной беременности: Автореф. дисс. ... канд мед. наук, 14.00.01, Москва, 2007.

3. Радзинский В.Е. Акушерский риск. – М.: ЭКСМО, 2009. – 288 с.

4. Резніченко Г.І. Переношена вагітність та запізнілі пологи (вивчення нових аспектів патогенезу і розробка оптимальних підходів до ведення переношеної вагітності та запізнілих пологів і профілактика їх ускладнень). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 1998. – 33 с.

Пероральна контрацепція з турботою про жінку та майбутню дитину

ДЖАЗ ПЛЮС.
Таблетки, вкриті оболонкою, по 28 таблеток
Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Байєр».
Склад: 1 таблетка рожевого кольору містить етинілестрадіолу 0,02 мг (у вигляді клатрату з бетадексом) та дроспіренону 3 мг, левомефолату кальцію 0,451 мг. 1 таблетка світло-оранжевого кольору містить левомефолату кальцію 0,451 мг.
Показання для застосування: Пероральна контрацепція з антимінералокортикоїдними та антиандрогенними ефектами, особливо для жінок з гормонозалежною затримкою рідини та пов'язаними з нею симптомами. Лікування вугрів звичайних (крім тяжкої форми) у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання вагітності. Лікування симптомів передменструального дисфоричного розладу (ПМДР) у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання вагітності. Забезпечення фолатного статусу у жінок, які обрали пероральну контрацепцію.
Протипоказання: Венозні або артеріальні тромботичні/тромбоемболічні прояви (наприклад тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) або цереброваскулярні порушення нині або в анамнезі. Наявність нині або в анамнезі продромальних симптомів тромбозу (наприклад транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія). Наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного або артеріального тромбозу. Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі. Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжке захворювання печінки, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми. Ниркова недостатність тяжкого ступеня або гостра ниркова недостатність. Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних). Відомі або підозрювані гормонозалежні злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Відома чи підозрювана вагітність. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.
Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Часті (від ≥ 1/100 до < 1/10): Зміни настрою, депресія/пригнічений настрій, мігрень, нудота , болючість молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі, кров'янисті виділення зі статевих органів.
Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Дата останнього перегляду інструкції – 28.04.2012.
Категорія відпуску: За рецептом.

Інформація про лікарський засіб. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

ТОВ «Байєр» за адресою:
вул. Верхній Вал, 4 Б, 3 поверх, 04071, м. Київ, тел.: (044) 220-33-00;
www.bayer.ua

BAYER
150 Years
Science For A Better Life

L.UK.WH.11.2012.0046

Візан

Тазовая боль
Эндометриоз
Выход есть

- Эффективно купирует боль[1,2,3]
- Достоверно уменьшает очаги эндометриоза[1]
- Хорошо переносится при длительном использовании[3]

Склад: 1 таблетка містить діеногесту 2 мг. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі; артеріальні або кардіоваскулярні захворювання нині або їх наявність в анамнезі; цукровий діабет з ураженням судин; тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень; пухлини печінки нині або в анамнезі; відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів; вагінальна кровотеча невстановленої етіології; підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого із компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Візан приймають по 1 таблетці щодня, запиваючи невеликою кількістю рідини, не роблячи перерви у застосуванні препарату. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. **Побічні реакції.** Часті (від ≥ 1/100 до <1/10): Підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття черевної порожнини, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кісти яєчників, припливи жару, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астенія, подразливість. Нечасті (від ≥ 1/1000 до <1/100): анемія, зниження маси тіла, підвищений апетит, занепокоєння, депресія, лабільність настрою, порушення вегетативної регуляції, розсіяна увага, сухість очей, дзвін у вухах, неспецифічні циркуляторні розлади, посилене серцебиття, гіпотензія, диспное, діарея, запор, дискомфорт у черевній порожнині, запалення шлунково-кишкового тракту та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду інструкції:** 06.01.2011.

Детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування

1. Köhler G. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg ofdienogest daily for endometriosis. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2010; 108; pp. 21–25.
2. T. Strowitzki et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Human Reproduction 2010; Vol.25, No.3 pp. 633-641.
3. McCormack P.L. Dienogest. A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. Drugs 2010; 70 (16): 2073-2088.

Bayer HealthCare

ТОВ «Байєр»:
04071 м. Київ, вул. Верхній Вал, 4Б
тел: (044) 220-33-00, факс: (044) 220-33-01.
www.bayer.ua

L.UK.VH.04.2011.0003

Візан

Сучасні уявлення про імунологічні аспекти ендометріозу

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

Згідно з сучасними уявленнями щодо природи ендометріозу це захворювання слід розглядати як патологічний процес з хронічним, рецидивним перебігом, яке формується і розвивається на тлі порушених імунних, молекулярно-генетичних і гормональних взаємодій у жіночому організмі [2, 3].

Накопичені результати досліджень чинників і механізмів розвитку ендометріозу дозволяють дійти висновку, що це захворювання є поліетіологічним, а в його патогенезі задіяні не тільки різні системи організму, а й процеси міжклітинної взаємодії і метаболічні процеси на рівні однієї клітини. Одна з перших теорій виникнення ендометріозу була імунологічна. Ще у 1975 р. M. Jonesco і C. Popesco запропонували, що за ендометріозу має місце порушення імунного гомеостазу. Пізніше виявилося, що розвиток як зовнішнього, так і внутрішнього ендометріозу, дійсно супроводжується низкою імунологічних порушень. Відповідно до цього було висунуто кілька гіпотез імунного походження ендометріозу, в яких як головні чинники фігурували природні кілери (ПК), автоантитіла, макрофаги, імунодефіцитний стан і автоімунна патологія [2, 8, 22]. Проте, жодна з імунологічних гіпотез не отримала ані остаточного підтвердження, ані остаточного скасування, а результати останнього десятиріччя скоріше поставили нові запитання, ніж відповіли на старі.

Практично першим припущенням щодо імунної природи ендометріозу було таке: клітини ендометрія, потрапляючи в кров та інші органи, стають антигенами. Проліферація ендометріоїдних клітин у інших тканинах можлива внаслідок підвищення рівня естрогенів, які стимулюють секрецію кортикостероїдів. Останні пригнічують місцеву імунну відповідь, забезпечуючи сприятливі умови для інвазії і розвитку життєздатних клітин ендометрія.

Подальші дослідження дозволили знайти антиендометріальні антитіла у хворих на ендометріоз, які визначали у сироватці крові та в секретах піхви та шийки матки. Під час вивчення імунного стану хворих на ендометріоз встановлено кореляцію між частотою виявлення автоантитіл та стадією поширення ендометріозу. Низка досліджень демонструють, що ендометріоз розвивається на тлі порушеної імунної рівноваги, а саме Т-клітинного імунодефіциту, пригнічення функції Т-супресорів, гіперактивності ПК [8, 22, 2].

Вважають, що крім ознак імунодефіциту і автоімунізації, існує сукупність інших факторів, завдяки яким створюються умови для імплантації клітин ендометрія замість того, щоб розпізнати їх як сторонні і сприяти їхньому знищенню. Слід зазначити, що точка зору на ендометріоз як на імунозалежне захворювання не є остаточною. Численні закордонні роботи свідчать, що ця патологія дійсно асоційована з імунними порушеннями, але здебільшого вони відбуваються на локальному рівні і не виходять за межі тканин і органів, де розвиваються ендометріоїдні вогнища [18, 22, 33]. Єдиним виключенням є функціональна активність ПК, зниження якої відзначають як на локальному, так і на системному рівні [26, 37]. Попри існуючі уявлення, результати клінічних і лабораторних досліджень не дають підстав вважати, що ендометріоз розвивається на тлі імунодефіциту. Щодо автоімунної гіпотези ендометріозу, то вона існує і досі, але не отримала остаточного підтвердження: основним аргументом цієї гіпотези є існування автоантитіл, але на запитання, чим саме є ці антитіла – причиною чи наслідком розвитку ендометріозу, відповіді не отримано [23]. В останні роки отримані досить переконливі дані, що підтверджують роль генетичних факторів у виникненні ендометріозу, а також уточнюють значення дисфункції імунної і репродуктивної систем у розвитку цією патології [32]. Проте лише первинними генетично детермінованими імунними дефектами неможливо пояснити все різноманіття клініко-морфологічних проявів ендометріозу. Має значення також характер локальних порушень тканинного гомеостазу безпосередньо поблизу малого таза. Значну роль відіграють макрофаги, які безпосередньо реагують на присутність сторонніх елементів у тканинах, органах і біологічних рідинах. Передбачається, що вони є одними з провідних клітин, відповідальних за елімінацію життєздатних ендометріоїдних клітин і створення перешкоди розвитку ендометріоїдних вогнищ [32]. Установлено, що в разі ендометріозу загальна кількість і активність перитонеальних макрофагів зростає, відзначено залежність між важкістю перебігу ендометріозу та макрофагальною реакцією перитонеальної рідини, доведено підвищений вміст макрофагів у ендометріоїдних вогнищах.

Чимале значення у розвитку ендометріозу надають і іншим моментам, зокрема експресії клітинами дефектних генів, їхній готовності до апоптозу, синтезу ростових факторів тощо [7, 13]. Це ще раз підкреслює, що ендометріоз не є хворобою, яка виникає внаслідок однієї або навіть кількох чітких причин, а імунна ланка патогенезу ендометріозу є складною і багатокомпонентною.

На сучасному етапі найбільш імовірною виглядає така концепція:

1) ретроградна міграція ендометріоїдних фрагментів під час менструації відбувається практично у всіх жінок;

2) відторгнення або імплантація цих фрагментів залежать від особливостей функціонування імунної системи;

3) ендометріоз відображає генетично зумовлені вади імунної системи;

4) імунні порушення у разі ендометріозу можуть мати як кількісний, так і якісний характер;

5) синтез антитіл – це реакція на ектопічний ендометрій [29].

Ця гіпотеза фактично є синтезом імплантаційної і імунологічної теорій розвитку ендометріозу і на даний час саме вона знайшла найбільшу кількість експериментальних та клінічних підтверджень.

З імунологічної точки зору ендометріоїдні гетеротопії можливо розглядати як аналог пухлини, розвиток яких є можливим за умов недостатнього контролю з боку імунних факторів. У нормі функціонування ефекторних та регуляторних ланок імунної системи запобігає утворенню ендометріоїдних ектопій. Імунна система здатна руйнувати клітини ендометрія так само, як і неопластичні клітини. Проте за розвитку ендометріозу в імунній системі жінки спостерігаються дисфункціональні порушення, які призводять до росту ектопічного ендометрія. Так, зруйновані ендометріальні клітини здатні спричинювати розвиток запалення внаслідок активації макрофагів [3, 12]. Результати численних робіт свідчать, що клітини імунної системи, зокрема Т-, В-лімфоцити та ПК,

відіграють суттєву роль у процесах відторгнення, імплантації і проліферації ендометріальних та ендометріоїдних клітин. Імунні порушення за ендометріозу включають знижену активність цитотоксичних Т-клітин та ПК, зокрема зниження цитотоксичності цих клітин до еутопічного ендометрія, аномальний синтез цитокінів Т-хелперними клітинами [25]. Існує навіть точка зору, що ендометріоз є автоімунним захворюванням, оскільки він часто асоційований з надмірною В-лімфоцитарною відповіддю і продукцією автоантитіл, наявністю інших автоімунних захворювань та імуноопосередкованих звичних викиднів [35].

Вважають, що дефект клітинного імунітету, особливо знижена функція ПК, може сприяти виживанню ендометріальних імплантів. У жінок з ендометріозом було виявлено зниження цитотоксичності ПК [36]. У інших дослідженнях ПК-активність у крові і перинатальній рідині (ПР) жінок з ендометріозом виявилася не тільки зниженою, але й таке зниження корелювало зі ступенем захворювання [9]. Передбачають, що знижена активність ПК може бути результатом дисбалансу імунної відповіді на хронічні антигенні стимули, що надходять від ектопічного ендометрія, або може бути ініційована автоімунним станом, не пов'язаним з ендометріозом [34]. Висловлюється точка зору, що зміни у функціональному стані ПК скоріше за все є наслідком, але не чинником наявності ендометріоїдних імплантів. Водночас існує ПК-клітинна теорія ендометріозу, яка базується на тому, що ендометріальні клітини є природними мішенями для ПК [12]. Якщо кількість таких мішеней значно зростає внаслідок підвищеного кліренса менструальної крові у черевну порожнину або в разі вже наявної некомпетентності перитонеальних ПК, контроль за ендометріальними клітинами з боку ПК виявляється недостатнім, сприяє розвитку ендометріозу [30].

У літературі висловлюється також інша точка зору: нездатність імунних механізмів попереджувати розвиток ендометріозу може бути пов'язана не стільки з некомпетентністю імунних механізмів, скільки зі спроможністю ендометріальних клітин уникати ефекторних імунних реакцій [8]. Лімфоцити можуть зв'язуватися з ендометріальними клітинами через Lymphocyte Function-Associated Antigen-1(LFA-1) – Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) шлях і представляти їх в якості мішеней ПК-клітинам. Розчинна форма ICAM-1 (sICAM-1), яку секретує ектопічний ендометрій, може конкурентно зв'язуватися з LFA-1 презентувальних лімфоцитів і у такий спосіб попереджати розпізнавання ендометріальних клітин цими лімфоцитами і ураження них ПК [9, 8]. Інтерлейкін-6 (ІЛ-6), який секретують ендометріальні клітини, може підвищувати продукцію sICAM-1 макрофагами жінок з ендометріозом [7]. У результаті підвищена секреція sICAM-1 може захищати ендометріальні клітини від імунних реакцій, особливо від ПК-цитотоксичності і сприяти їхньому виживанню й імплантації. Суттєва роль ICAM-1 за ендометріозу підтверджується низкою результатів. Концентрація sICAM-1 у ПР жінок з ендометріозом значно підвищена, що пов'язано зі зниженням активності ПК [7]. Експресія ICAM-1 значно вище на клітинах ектопічного, ніж еутопічного ендометрія. Підвищення концентрації sICAM-1 визначають у крові жінок з ендометріозом, особливо за пізніх стадій захворювання [8]. Високі концентрації sICAM-1 у ділянках ектопічного ендометрія розглядаються як один з механізмів, завдяки яким ендометріоїдні вогнища стають імунопривілейованими [21].

Іншим моментом, що пояснює відсутність ефективних імунних реакцій за ендометріозу, є механізм апоптозу. Багато авторів пов'язують розвиток ендометріозу з порушеннями саме процесів апоптозу [14, 16]. Показано, що ендометріальні клітини жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом резистентні до сигналів, які ініціюють апоптоз, що призводить до підвищення їхньої життєздатності у перитонеальній порожнині і визначає можливість ектопічного росту ендометрія [17]. Отримані дані, які засвідчують, що у тканинах ендометріоїдних вогнищ знижена інтенсивність процесів апоптозу і порушений синтез факторів, які регулюють апоптоз [10, 11]. Показано, що головний механізм апоптозу, а саме Fas-Fas-ліганд (FasL) система, може змінюватися у жінок з ендометріозом [16, 24]. Існує припущення, що експресія FasL життєздатними ендометріальними клітинами індукує апоптоз Т-лімфоцитів через зв'язування з Fas, що дозволяє ендометріальним фрагментам уникнути клітинної смерті, імплантуватися і розвинутися в ендометріоїдні вогнища [10].

Одним з ключових моментів розуміння патогенезу і патофізіології ендометріозу є з'ясування питання, чи є ендометріоз запальним захворюванням. Відомо, що ПР жінок з ендометріозом характеризується наявністю ознак запалення, а саме, збільшенням об'єму самої ПР, підвищеним вмістом у ній лейкоцитів і макрофагів та підвищенням активності макрофагів. Вважають, що аберантний синтез активованими мононуклеарними клітинами, макрофагами і ендометріоїдними клітинами цитокінів, а саме ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 фактором некрозу пухлин альфа (ФНП-α), у ПР жінок з ендометріозом [9] може змінювати перитонеальне мікрооточення, створюючи умови для імплантації ендометріальних клітин і розвитку ендометріозу [28]. Такі цитокіни, як ІЛ-8 і ФНП-α, можуть стимулювати проліферацію ендометріальних клітин, ендометріальну адгезію і ангіогенез. Не тільки перитонеальні макрофаги, але й ендометріоїдні розростання і мезотеліальні клітини очеревини можуть секретувати цитокіни (ФНП-α, ІЛ-1) у жінок з ендометріозом. Ці цитокіни включаються у модуляцію інших цитокінів і хемокінів, які є потенціальними атрактантами і активаторами для макрофагів, Т-лімфоцитів і еозинофільних гранулоцитів, а також посилюють ангіогенез [6, 19, 20]. Отримані результати, які засвідчують, що концентрація ФНП-α у ПР прогресивно зростає згідно зі стадією захворювання (вона вище за стадії ендометріозу III/IV, ніж I/II [18], а концентрація ФНП-α і ІЛ-8 у ПР корелює з розмірами і кількістю активних ендометріоїдних вогнищ. При цьому підвищена концентрація ФНП-α відображає посилення секреторної активності перитонеальних макрофагів, а не є результатом збільшення їхньої кількості [15]. Сьогодні не викликає сумнівів, що протизапальні цитокіни є суттєвими складовими патофізіології ендометріозу [9]. Проте знайти відповідь на запитання, чим саме – причиною чи наслідком розвитку ендометріозу, є зміни у центральній та локальній (перитонеальній) продукції цитокінів, практично неможливо.

В останнє десятиріччя значну увагу приділяють вивченню різних факторів в якості можливих біохімічних маркерів ендометріозу. Показано, що в якості такого можливо розглядати онкомаркер СА-125: його рівень підвищується за середньотяжких та тяжких форм ендометріозу. Чутливість визначення рівня СА-125 за ендометріозу невисока і складає 20–50%, що знижує його діагностичну значущість. Сучасні дослідження демонструють, що окрім СА-125 в якості біомаркерів ендометріозу можуть бути визначені рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 [5, 27], а також концентрація sICAM-1 [21, 31]. Попри те, що діагностична цінність визначення інтерлейкінів і молекули адгезії за ендометріозу широко обговорюється, межі діагностичних значень для них досі не встановлені.

Цікавими виявилися знахідки, що розвиток ендометріозу характеризується прозапальними змінами не тільки на локальному (зокрема, у ПР), а й на системному рівні. Підвищення концентрації цитокінів та інших факторів у ПР супроводжувалося також її підвищенням у периферійній крові пацієнток з ендометріозом. До того, у периферійній крові хворих на ендометріоз реєстрували вірогідний зріст вмісту CD44 і CD14 моноцитів та зниження кількості CD3 Т-лімфоцитів і CD20 В-лімфоцитів [4]. В інших дослідженнях отримані результати,

які свідчать про залежність характеру змін у стані субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові від стадії захворювання. Зокрема у жінок з III–IV ступенем ендометріозу виявили вірогідне зниження кількості Т-лімфоцитів, а також підвищення вмісту В-лімфоцитів і ПК, з I–II ступенем – зниження кількості CD8+-лімфоцитів і збільшення вмісту гама/дельта-Т-клітин [1], [8]. Також виявлено залежність стану субпопуляцій лімфоцитів крові від форми ендометріозу: для лімфоцитів периферійної крові жінок із зовнішнім ендометріозом виявилося характерним зниження експресії маркерів пізніх стадій активації у популяції Т-лімфоцитів, низький рівень комітованих лімфоцитів і Т-хелперів і підвищений вміст CD16+ ПК; з внутрішнім ендометріозом – посилення експресії маркерів ранніх і пізніх стадій активації лімфоцитів, підвищення рівня клітин пам'яті і зниження кількості наївних лімфоцитів. Загалом, розвиток зовнішнього ендометріозу був асоційований зі збільшенням кількості Т-хелперів II типу з подальшою стимуляцією гуморальної ланки імунної відповіді, у той час як за внутрішнього ендометріозу відбувалася активація Т-хелперів I типу і формування запальних реакцій [1]. Ці та інші знахідки про зміни у кількісному і якісному стані лімфоцитів за ендометріозу дозволяють підсумувати, що всі лімфоцитарні субпопуляції задіяні у патогенезі ендометріозу. Проте більшість результатів демонструє, що функціональний стан Т-, В-лімфоцитів, ПК, а не їхня кількість, є суттєвою для розвитку ендометріозу [33].

Накопичені дані дозволяють дійти висновку, що ендометріоз є імунозалежним захворюванням, яке розвивається на тлі як локальних, так і системних імунних порушень. Проте значення імунних чинників у патогенезі цього захворювання залишається остаточно нез'ясованим, а імунологічні теорії виникнення ендометріозу часто є суперечливими.

Залишається остаточно нез'ясованим, чи відбуваються імунні зміни системного характеру за ендометріозу, якщо так, то які саме; в якому стані знаходяться лімфоцити на локальному рівні, зокрема в ендометрії і ендометріоїдних вогнищах; чи є імунологічна різниця між зовнішнім та внутрішнім ендометріозом; і, мабуть, головне запитання – імунологічні зміни, що відбуваються за ендомеріозу є первинними або вторинними у відношенні до нього, тобто, чи можуть вони розглядатися як причини захворювання, або лише як його наслідки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брагин Б.И. Особенности внутриклеточного синтеза цитокинов и активация Т-хелперов на системном и локальном уровнях у женщин репродуктивного возраста при различных формах генитального эндометриоза: Дисс. ... канд. мед. наук, Иваново, 2004 14.00.01 Акушерство и гинекология, 120 с.

2. Самарин Д.М. Эндометриоз как патологическая реакция иммунитета // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2005. – № 4:1. – С. 84–87.

3. Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Унанян А.Л., Леваков С.А. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза)// Акушерство и гинекология – 2002. – № 3. – С. 32–38.

4. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? Gynecol Obstet Invest. – 2006; 62 (3): 139–47.

5. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. Clin Chim Acta. 2004 Feb; 340 (1–2): 41–56.

6. Bullimore D.W. Endometriosis is sustained by tumour necrosis factor-alpha // Med. Hypotheses. – 2003. – Vol. 60. – P. 84–88.

7. Darai E., Detchev R., Hugol D., Quang N.T. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours //Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18: 1681–1685 8. Dmowski W.P., Braun D.P. Immunology of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2004. – № 2. – P. 245–263.

9. Emmanuel Kalu, Nazira Sumar, Theodoros Giannopoulos, Pinika Patel, Carolyn Croucher, Elizabeth Sherriff, Amolak Bansal. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. J Obstet Gynaecol Res. – 2007 Aug; 33 (4): 490–5.

10. Garcia-Velasco J.A., Arici A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis // Fertil. Steril. 2002. – Vol. 78. – P. 855–859.

11. Garcia-Velasco J.A., Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis // Semin. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 21. – P. 165–172.

12. Gazvani R., Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis // Int. J. Gynecol. Obst. – 2012. – Vol. 76. – P. 117–126.

13. Gymez-Torres M.J., Асійн P., Campos A., Velasco I. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 777–781.

14. H. Hassa. Apoptosis patterns in eutopic and ectopic endometrium, adhesions and normal-looking peritoneum from women with or without endometriosis // Arch. Gynecol. Obstet. 2009. – Vol. 280, № 2. – P. 195–199.

15. Harada T. Apoptosis in human endometrium and endometriosis . // Human Reproduction Update. 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 29–38.

16. Harada T. Apoptosis and endometriosis // Front. Biosci. 2007. – Vol. 12. – P. 314–315.

17. Harada T., Iwabe T., Tarakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 76. – P. 1–10.

18. Hernandez-Guerrero C.A., Tlapanco B.R., Ramos P.C. et al. Endometriosis and discouragement of immunology cytotoxic characteristics // Ginecol Obstet Mex. – 2003. – № 71. – P. 559–574.

19. Hornung D., Chao V.A., Vigne J.L., Wallwiener D., Taylor R.N. Thiazolidinedione inhibition of peritoneal inflammation // Gynecol. Obstet. Invest. – 2003. – Vol. 55. – P. 20–24.

20. Hornung D., Fujii E., Lim K.H., Vigne J.L., McMaster M.T., Taylor R.N. Histocompatibility leukocyte antigen-G is not expressed by endometriosis or endometrial tissue // Fertil. Steril. – 20011. – Vol. 75. – P. 814–817.

21. Jinhua Leng, Jinghe Lang, Dong Zhao, Dongyuan Liu Serum levels of soluble intercellular molecule 1 (sICAM-1) in endometriosis. Zhonghua yi xue za zhi. 2012; 82 (3): 189–90.

22. Kamer-Bartosinska A., Szyllo K., Tchorzewski H. et al. Innate immunity partici pation in the pathogenesis of endometriosis // Ginekol Pol. – 2003. – № 74: 9. – P. 959–967.

23. La Cava A., Alviggi C., Matarese G. Unraveling the multi ple roles of leptin in inflammation and autoimmunity // J Mol Med. – 2004. – № 82: 1. – P. 4–11.

24. Lebovic D.I., Mueller M., Taylor R. Immunobiology of endometriosis // Fetil. Steril. – 2011. – Vol. 75. – P. 1–10.

25. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. Am J Reprod Immunol. 2011 Jan;65(1): 1–10.

26. Ota H., Rong H., Igarashi S., Tanaka T. Suppression of natural killer cell activity by splenocyte transplantation in a rat model of endometriosis // Hum Reprod. – 2002. – № 17:6. – P. 1453–1458

27. Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Apr;137(2):240–6.

28. Pizzo A., Salmeri F.M., Ardita F.V., Sofo V., Tripepi M., Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis // Gynecol. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 54. – P. 82–87.

29. Shaw R.W. Atlas of endometriosis /The Parthenon Publishing Group. – 2003. – P. 31–32.

30. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. Curr Med Chem. 2011;18(2): 200–8.

31. Somigliana E. Use of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 as a new marker of endometriosis. Fertility and Sterility, 2002, Vol. 77, Issue 5 , Pages 1028–1031.

32. Stefansson H., Geirsson R.T., Steinthorsdottir V., Jonsson H., Manolescu A., Kong A., Ingadottir G., Gulcher J., Stefansson K. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis //Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 17. – P. 555–559.

33. Szyllo K., Tchorzewski H., Banasik M., Glowacka E, Lewkowicz P, Kamer-Bartosinska A. The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis // Mediat Inflam. – 2003. – № 12:3. – P. 131–138.

34. Tchorzewski H. et al. Innate immunity partici pation in the pathogenesis of endometriosis // Ginekol Pol. – 2003. – № 74: 9. – P. 959–967.

35. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. Minerva Ginecol. – 2005 Jun;57(3):237–48.

36. W.P. Dmowski, Braun D.P. Immunology of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2004. – №2. P. 245–263.

37. Wong K.H., Simon J.A. In vitro effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on natural killer cell cytolysis in women with and without endometriosis // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – №190:1. – P. 44–49.

Ефективність використання комбінованого препарату ОФОР у комплексній терапії гострого сальпінгоофориту

А.Я. Сенчук, І.О. Доскоч, Л.М. Дмітриченко, С.В. Іваненко
Київський медичний університет Української асоціації народної медицини, м. Київ

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) є однією з найбільш поширених гінекологічних патологій і причиною безпліддя [1, 2]. У структурі ЗЗОМТ провідне місце посідають захворювання придатків матки, а їх частота становить від 75,0% до 92,7%. Неефективне лікування гострого сальпінгіту призводить до його трансформації у хронічний запальний процес, який характеризується тривалим, часто рецидивним перебігом, з подальшим розвитком хронічного тазового болю, порушенням менструальної функції, сексуальною дисфункцією, спайковим процесом, ризиком позаматкової вагітності, непрохідністю маткових труб та безпліддям, а також формуванням гнійних утворень за типом піосальпінксу, піовару, тубооваріальних абсцесів та ін. [3, 4].

Лікування ЗЗОМТ потребує значних зусиль та матеріальних витрат, а підходи, що часто використовують у клінічній практиці, мають низку суттєвих недоліків; передусім це низька ефективність, високий відсоток рецидивів і ускладнень. Більшість авторів [5, 7, 8] пов'язують це з переважанням в етіології хвороби умовно-патогенної флори, мікробних асоціацій, антропозоонозів, а також із формуванням збудників, стійких до метронідазолу та кліндаміцину. Усе це зумовлює необхідність використовувати в комплексній терапії гострих сальпінгоофоритів антибактеріальні препарати у високих концентраціях, які вводять ентерально і парентерально, що призводить до їхнього негативного впливу на органи та системи жіночого організму.

Клініка гострого сальпінгоофориту (біль, підвищення температури тіла, симптоми інтоксикації та ін.), потребує невідкладного призначення стартової (емпіричної) терапії. Несвоєчасна або недостатня терапія значно погіршує прогноз захворювання. Саме тому в цих випадках препаратами вибору є комплексні антибактеріальні засоби з антибактеріальною і антипротозойною спрямованістю. Крім цього, сальпінгоофорит майже в 100% випадків поєднується з вагінозом або вагінітом, що зумовлює необхідність призначення також емпіричних, комплексних протизапальних препаратів інтравагінальнально [3, 7].

Згідно з сучасними поглядами на патогенез запалення придатків матки [6, 9] основною причиною неефективного лікування гострих сальпінгоофоритів і можливої їхньої трансформації у хронічну стадію є виникнення навколо вогнища запалення захисно-пристосувальної реакції у вигляді масивного мікротромбозу у судинах та капілярах басейну судин, які відповідають за кровопостачання в органі, ураженому запальним процесом. Це дає можливість знизити вірогідність поширення інфекції на інші органи організму. З іншого боку, мікротромбоз судин навколо вогнища запалення не дає змоги проникати у вогнище власним клітинам (лімфоцитам, макрофагам, фагоцитам та ін.) та антибактеріальним засобам для боротьби з інфекцією. Це призводить до збільшення термінів лікування запального процесу, формується нечутливість мікроорганізмів до антибактеріальної і протизапальної терапії, створюються умови для виникнення спайкового процесу в органах малого таза.

Постає завдання ліквідації мікротромбозу навколо вогнища запалення та полегшення доступу хіміотерапевтичних засобів для створення їх достатньої концентрації у вогнищі запалення, що значно знизить ризик виникнення ускладнень (спайкових процесів), підвищить ефективність лікування, що проводиться.

Саме тому вважаємо актуальним пошук оптимальних підходів до терапії ЗЗОМТ і профілактику негативних наслідків запалення. На нашу думку, можливими шляхами розв'язання проблеми може бути своєчасне призначення емпіричної терапії, яка складається з перорального застосування комплексного препарату із антибактеріальною і антипротозойної дією, а також місцевого (інтравагінального) використання комплексних протизапальних засобів на фоні антитромботичної терапії (ректальне введення антитромботичних препаратів), що покращує потрапляння антибактеріальних препаратів безпосередньо у запальне вогнище. Такий підхід дасть змогу знизити дози лікарських засобів, частоту розвитку системних побічних реакцій та алергізацію організму і значно підвищити ефективність терапії та поліпшити прогноз захворювання [3, 4, 6, 7].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності та безпечності використання лікувального препарату ОФОР у комплексній терапії гострих сальпінгоофоритів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 50 пацієнток із гострим сальпінгоофоритом, результати обстеження яких порівнювали з даними обстеження 30 здорових жінок. Групи були репрезентативні за віком, паритетом, основними даними акушерського, гінекологічного і соматичного анамнезу.

Критеріями залучення хворих до дослідження були: вік від 18 до 45 років і діагноз «гострий сальпінгоофорит» (больовий синдром, температурна реакція, посилення секреторної функції).

Усім пацієнткам було проведено повне клініко-лабораторне обстеження відповідно до плану клінічного дослідження на початку лікування і на 14–18-у добу після закінчення лікування.

Для лікування пацієнток із гострим сальпінгоофоритом застосовували комплексну протизапальну терапію, основним компонентом якої були антибактеріальний препарат широкого спектра дії (з антибактеріальною і антипротозойною спрямованістю), який призначали емпірично. Цим препаратом був ОФОР (виробник – Сінмедік Лабораторіз, Індія) у формі таблеток, вкритих оболонкою для внутрішнього застосування, що містять 200 мг офлоксацину та 500 мг орнідазолу. У перші два дні препарат призначали по 1 таблетці вранці і по 2 таблетки на вечір, потім по 1 таблетці вранці й увечері, протягом 5 діб.

Офлоксацин належить до фторхінолонових антибіотиків, є високоефективним стосовно більшості аеробних грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів. Офлоксацин швидко та практично повністю абсорбується із травного тракту (біодоступність 96%) та створює терапевтичні концентрації в крові через 1–2 год після вживання всередину; період напіввиведення препарату становить 5–8 год. Перевагою офлоксацину є відсутність шкідливої дії на корисну

Таблиця 1

Лейкоцитарна формула та показники ШОЕ в обстежених пацієнток (M±m)

Досліджуваний показник	Контрольна група, n=30	До лікування, n=50	Після лікування, n=50
Лейкоцити, x10^9/л	6,2±0,3	11,0±0,2*	6,5±0,2#
Паличкоядерні, %	5,4±0,2	8,3±0,3*	5,5±0,1#
Сегментоядерні лейкоцити, %	56,9±0,2	59,5±0,1*	57,1±0,6#
Лімфоцити, %	30,5±2,1	26,4±0,5*	31,1±2,2#
Моноцити, %	9,8±0,3	5,3±0,2*	9,2±0,4#
Еозинофільні гранулоцити, %	3,9±0,2	1,6±0,2*	3,3±0,4#
ШОЕ, мм/год	8,9±0,9	24,6±2,4*	10,1±3,3#

Примітка: * p<0,05 між контрольною групою та показниками до лікування; * p<0,05 між показниками до і після лікування.

мікрофлору піхви та кишечнику, а також найвища чутливість атипової мікрофлори до офлоксацину в порівнянні з усіма іншими фторхінолонами.

Фармакологічна дія орнідазолу – антибактеріальна та антипротозойна. Активний стосовно *Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica і Giardia lamblia (Giardia intestinalis)*, а також анаеробних бактерій (*Clostridium spp., Bacteroides spp., Fusobacterium*) та анаеробних коків. Орнідазол також добре всмоктується після перорального вживання, максимальна концентрація його у крові досягається через 3 год, а період напіввиведення становить 12–14 год (порівняно з метронідазолом має більш тривалу дію).

Вагінально протягом 8–16 діб призначали комплексний препарат Неотризол по 1 таблетці на ніч (вагінальна таблетка містить орнідазолу 500 мг, міконазолу нітрату 100 мг, неоміцину сульфату 100 мг, преднізолону 3 мг), який показаний для лікування бактеріального вагінозу та вагінітів, спричинених *Candida albicans,* та змішаних інфекцій (трихомонади, анаеробна інфекція, зокрема гарднерели та дріжджоподібні гриби).

Протизапальну терапію проводили на фоні антитромботичної терапії у формі ректальних свічок. До складу ректальних супозиторіїв входять два компоненти: стрептокіназа (15 000 МЕ) і стрептодорназа (1 250 МЕ) в оптимальних дозах для максимального протеолітичного і фібринолітичного ефекту. Режим застосування препарату залежав від ступеня тяжкості запального процесу: за легкого ступеня – по 1 супозиторію 2 рази на день 1 тиж; за середньої тяжкості – по 1 супозиторію 3 рази на день 3 дня, потім по 1 супозиторію 2 рази на день 9 днів.

Паралельно, з першого дня лікування пацієнтки отримували гепатопротекторні препарати (хофітол та ін.). З метою нормалізації мікробіоценозу піхви після курсу протизапальної терапії рекомендували застосування еубіотиків.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводилася за допомогою комп'ютерних програм «Statistica 6.0» і «Excel 5.0». Відмінності вважали за достовірні у разі p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток у групах становив 32,6±6,4 і 30,7±5,7 року відповідно в основній і контрольній групах.

Аналіз клінічних даних свідчить про те, що в стані легкої і середньої тяжкості до лікування перебували відповідно 20 (40,0%) і 30 (60,0%) хворих із гострим сальпінгоофоритом. У більшості пацієнток стан на момент початку лікування оцінювали як відносно задовільний (60,0%). Основною скаргою пацієнток із гострим сальпінгоофоритом був біль, наявний у всіх обстежених пацієнток. У всіх пацієнток біль локалізувався первинно внизу живота; з них 34 (68,0%) хворих зазначали на наявність іррадіації болю в нижні кінцівки і пах, рідше в поперек і пряму кишку.

Симптоми інтоксикації були наявні у всіх обстежуваних хворих. Найбільш частими були: підвищення температури тіла – у 100%; тахікардія у 47 (94,0%) хворих. До симптомів інтоксикації ми також відносили загальну слабкість, озноб, сухість у роті, диспепсичні розлади. Дана симптоматика спостерігалася досить часто і свідчила про наявність гострого ЗЗОМТ.

Більше ніж у половини пацієнток обох груп відзначали дизуричні явища, що свідчить про мікробну колонізацію і запальний процес у сечовидільній системі. Симптоми подразнення очеревини малого таза були виявлені у кожної третьої пацієнтки.

Скарги на болючі менструації були у 76% хворих, що може бути непрямим свідченням спайкового процесу в малому тазі та/або наявності вогнищ ендометріозу.

Про наявність гострого аднекситу свідчили показники ШОЕ і лейкоцитарної формули в обстежених нами хворих (табл. 1). Аналіз наведених у табл. 1 даних свідчить про наявність запального процесу в організмі обстежених хворих. На це вказує зсув лейкоцитарної формули вліво, певне пригнічення імунної системи і високі показники ШОЕ.

Результати бактеріоскопії мазків вагінальних виділень свідчать про достатньо високу ефективність запропонованого нами методу лікування. У переважній більшості випадків у пацієнток (96,0 %) ми виявили I і II ступінь чистоти піхвової флори: невелику кількість лейкоцитів (до 10–12 у полі зору), помірну кількість епітелію, кокову мікрофлору і палички Додерлейна у великій кількості.

Результати бактеріологічного дослідження посівів матеріалу, отриманого з каналу шийки матки і діагностики основних урогенітальних інфекцій методом полімеразної ланцюгової реакції хворих із гострим сальпінгоофоритом до та через 2 тиж після закінчення антибіотикотерапії наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Збудники ВЗОМТ, виділені з каналу шийки матки хворих із гострим сальпінгоофоритом (n/%)

Збудник	До лікування, n=50	Після лікування, n=50
St. aureus	9/18,0	0
St. epidermidis	4/8,0	0
Str. β-haemoliticus	3/6,0	0
Gardnerella vaginalis	19/38,0	1/2,0
E.coli	10/20,0	3/6,0
Candida albicans	5/10,0	2/4,0
Ureaplasma ur.	5/10,0	0
Micoplasma vag.	3/6,0	0
Trichamonas vag.	10/20,0	0
Мікробні асоціації	20/40,0	1/2,0

Таблиця 3

Допплєрометричні показники кровотоку в яєчникових артеріях у жінок з гострим сальпінгоофоритом до та через 14–18 днів від початку лікування (M±m)

Показники	До лікування, n=50	Після лікування, n=50	Контрольна група, n=30
МСШК	10,3±1,5	13,4±1,8#	15,6±1,2*
КДШК	4,5±1,2	5,1±1,2	5,3±1,1
СДВ	2,5±0,2	3,0±0,4#	3,6±0,3*
ІР	0,4±0,01	0,5±0,1	0,5±0,01
ПІ	1,0±0,05	1,1±0,06	1,2±0,08
СШК	6,6±1,2	8,8±1,2#	11,7±1,3*

Примітка: # p< 0,05 між показниками до та після лікування; *p<0,05 між показниками до лікування та в контрольній групі; **p<0,05 між показниками після лікування та в контрольній групі.

Аналіз представлених в табл. 2 результатів дослідження свідчить про поліетіологічність сальпінгоофориту і пояснює втрату нозологічної специфічності клініки. Як видно з даних табл. 2, досить великий відсоток запальних захворювань пов'язаний з *Gardnerella vaginalis, St.aureus, E.coli, Trichamonas vag.* У 20 (40,0%) хворих запальний процес був спричинений мікробними асоціаціями.

Про підвищення доступу антибактеріальних препаратів у вогнище запалення свідчила майже повна елімінація збудників гострого сальпінгоофориту через 14 днів після завершення лікування.

Розглядаючи клінічні прояви ЗЗОМТ після курсу протизапальної терапії, слід зазначити її високу ефективність. Про це свідчить той факт, що за оцінкою лікаря і пацієнток загальний стан усіх жінок був задовільним. При цьому скарги на незначний ниючий біль без іррадіації висували 3 (6,0%) жінки.

Про переваги запропонованої терапії із залученням препаратів ОФОР, Неотризол і тромболітиків свідчили також нормалізація температури тіла, зникнення дизуричних явищ і залишкових проявів тубооваріальних утворень, покращання якості виділень зі статевих шляхів, усунення свербіння в ділянці вульви й у віддалений період болючих менструацій.

Об'єктивними ознаками ефективності терапії гострого сальпінгоофориту є показники кровообігу в яєчникових артеріях (табл. 3).

Аналіз наведених у табл. 3 даних свідчить про те, що порівняно з показниками допплєрометрії до лікування, на 14–18-у добу від початку терапії ми бачили покращання показників кровообігу (МСШК, СДВ і СШК). Такі показники кровообігу в яєчниковій артерії слід розцінювати як результат ефективної протизапальної терапії із залученням комплексного препарату ОФОР.

Тривалість стаціонарного лікування становила 6,4±2,1 доби.

Оцінюючи найближчі і віддалені результати лікування (через 14 днів і через 6–9 міс після початку терапії), слід зазначити високу ефективність запропонованого нами комплексу протизапальної терапії із залученням комплексного антибактеріального препарату ОФОР, вагінально Неотризолу і ректально тромболітиків. Так, з урахуванням використаних нами критеріїв ефективності (динаміка больового синдрому, дані загального і гінекологічного огляду, дані гемограми, бактеріоскопії мазків з каналу шийки матки і піхви, УЗД органів малого таза, ускладнення, тривалість курсового лікування, побічні ефекти терапії) ефективність лікування пацієнток становила 96,0%.

Отже, емпіричне застосування ентерально препарату ОФОР (антибактеріальна і антипротозойна спрямованість) у комплексі з місцевою протизапальною (вагінально Неотризол) й антитромботичною (ректальні супозиторії зі стрептокіназою і стрептодорназою) терапією в комплексному лікуванні гострого сальпінгоофориту високоефективне, не супроводжується побічними ефектами і добре переноситься пацієнтками.

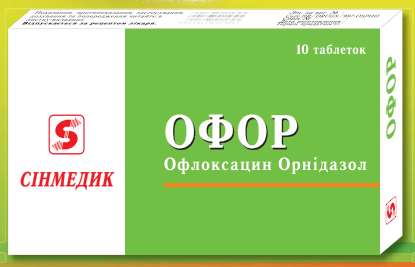
ЛІТЕРАТУРА

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии / Под ред. В.А. Бенюка. – К.: Издат. дом «Здоровье Украины». – 2007. – 512 с.
2. Гойда Н.Г., Мойсеєнко Р.В., Жилка Н.Я. та співавт. Довідник з питань репродуктивного здоров'я. – К.: Видво Раєвського. – 2004. – 128 с.
3. Краснопольский В.И. Реабилитация больных с гнойными воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (диагностика и коррекция аутоиммунных нарушений) // Рос. вестн, акушера-гинеколога. – 2005. – № 2. – С. 77–82.
4. Радзинский В.Е., Духин А.О., Костин И.Н. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 51–54.
5. Рос Д. Воспалительные заболевания органов малого таза // Здоровье женщины. – 2007. – № 3 (31). – С. 101–102.
6. Сенчук А.Я. Стан системи гемостазу в хворих із хронічним сальпінгоофоритом у стадії загострення до та після протизапальної терапії / А.Я. Сенчук, А.М. Ропяк, І.О. Доскоч // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – № 1. – 2009. – С. 76–78.
7. Серов В.Н., Хонина А.Н., Дробинская Н.А. и соавт. Клинико-иммунологические особенности системной воспалительной реакции у больных с акушерской и хирургической патологией // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 36–42.
8. Eckert L.O. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof o f concept study / L.O. Eckert, S.S. Thwin, S.L. Hillier et al // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2004. – Vol. 190. – P. 305–313.
9. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper T.C., Trimbos J.B. et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 203–212.

ОФОР

Офлоксацин Орнідазол

Успішна комбінація - надійний результат!



Склад: 1 таблетка містить офлоксацину 200 мг та орнідазолу 500 мг

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальний засіб. Код АТС J01RA04.

Показання: Захворювання що передаються статевим шляхом, негонококові уретрити та цервіцити, викликані *Chlamydia trachomatis*, змішані уретральні та цевікальні інфекції. Гострі запальні захворювання органів тазу. Трихомоніаз. Захворювання сечостатевої системи: неускладнені цистити, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, викликаних *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Citrobacter diversus* або *Pseudomonas aeruginosa.* Простатити. Бактеріальний вагиноз. Профілактика інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді.
Побічна дія. Шлунково-кишкові розлади, такі як нудота, блювання, втрата апетиту, металевий або гіркий присмак. Зрідка—явища з боку центральної нервової системи (запаморочення, сонливість, ригідність, тремор).

Фармакодинаміка. Фармакологічна дія офлоксацину—антибактеріальна (бактерицидна). Інгібує ДНК-гіразу, порушує процес суперспіралізації та зшивки розривів ДНК, пригнічує ділення клітин, викликає структурні зміни цитоплазми та загибель мікроорганізмів. Впливає на $ГР^+$ та $ГР^-$ мікроорганізми. Ефективний по відношенню до мікроорганізмів, стійких до більшості антибіотиків та сульфаніламідних препаратів. Фармакологічна дія орнідазолу—антибактеріальна та антипротозойна. Механізм дії полягає у перетворенні нітрогрупи в мікробному метаболізмі на активний радикал, що пошкоджує ДНК та інші життєвоважливі молекули мікроорганізму. Активний відносно *Trichomonas vaginalis,* анаеробних бактерій *(Clostridium spp., Bacteroides spp., Fusobacterium)* та анаеробних коків.
Категорія відпуску: За рецептом.

Інформація для медичних та фармацевтичних робітників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику)

Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату Офор.

Реєстраційне посвідчення № UA 7732/01/01 від 15.02.08

Вул. Танкова, 8, Київ, 04112, Україна, тел./факс+38 044 456 99 33, e-mail: product@synmedic.com.ua, сайт: www.synmedic.com.ua

SYNMEDIC
БЕЗМЕЖНА ТУРБОТА ПРО ЗДОРОВ'Я

Интерферон альфа-2b рекомбинантный – местное применение в схемах лечения патологии шейки матки

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлены результаты изучения эффективности и безопасности использования рекомбинантного интерферона-альфа-2b в схеме лечения патологии шейки матки. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности предложенной схемы терапии фоновых процессов шейки матки с применением препарата Лаферобион в форме ректальных свечей.
***Ключевые слова**: патология шейки матки, вирус папилломы человека, Лаферобион, лечение*

Частота патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста составляет 10–15%, по данным различных авторов, из них более 80% занимают фоновые и предраковые процессы [2, 7, 10].

Частота эктопии цилиндрического эпителия составляет 38,8%, а при наличии гинекологических заболеваний эта цифра увеличивается до 49,2% [2, 4, 6]. По данным ВОЗ дисплазия шейки матки трансформируется в рак in situ на протяжении 3–8 лет, что обусловливает необходимость контроля за состоянием шейки матки, начиная с раннего репродуктивного возраста [1, 7, 9].

В настоящее время инициирующим фактором в генезе рака шейки матки, заболеваемость которым занимает одно из первых мест в мире, бесспорно считается вирус папилломы человека – ВПЧ [3, 7, 11].

Вопросам диагностики и лечения фоновых процессов шейки матки посвящено значительное количество публикаций, но проблема рецидивов заболевания остается нерешенной [7, 11].

К сожалению, использование только деструктивных методов лечения диспластических поражений шейки матки не всегда приводит к элиминации ВПЧ [7, 8].

Этиопатогенетически обосновано применение препаратов интерферона альфа (ИФН-альфа) в комплексной терапии урогенитальных инфекций и патологии шейки матки, что связано с их выраженным иммуномодулирующим, противовирусным и антибактериальным эффектом [8, 9, 11].

Под воздействием ИФН-альфа в организме усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитов. Активация лейкоцитов, содержащихся во всех слоях слизистой оболочки, обеспечивает их активное участие в ликвидации первичных патологических очагов и восстановление продукции секреторного IgA [3, 4].

Целью работы явилось изучение эффективности препарата Лаферобион в комплексной терапии пациенток с фоновыми процессами шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 40 женщин в возрасте от 18 до 38 лет с фоновыми процессами шейки матки.

Все пациентки были обследованы до и после начала терапии согласно установленному протоколу (общеклинические, лабораторные, инструментальные методы). Выявление ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в специализированных лабораториях с помощью тест-систем для амплификации гомологических фрагментов ДНК ВПЧ низкого (типы 6, 11) и высокого (типы 16, 18, 31, 33) онкогенного риска.

Для оценки состояния эпителия шейки матки и дифференциальной диагностики доброкачественных изменений от предопухолевых процессов проводили простую и расширенную кольпоскопию.

При наличии клинических признаков воспалительных изменений влагалища и шейки матки, выявленных при осмотре и обследовании, комплекс лечения включал антибактериальную, системную энзимо- и антимикотическую и десенсибилизирующую терапию, гепатопротекторы и местную санацию влагалища.

В соответствии с целью исследования пациентки были разделены на 2 группы: в основную группу (I) вошли 20 женщин, которым перед началом проведения антибактериальной санации назначали препарат Лаферобион по 1 свече 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, повторный курс проводили через 1 мес.

ИФН-альфа-2b рекомбинантный (Лаферобион, свечи, 1 000 000 ЕД) обладает выраженным антивирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Комплексный состав Лаферобиона обусловливает ряд новых эффектов – при сочетании с токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой антивирусная активность ИФН-альфа-2b рекомбинантного увеличивается в 10-14 раз, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, нормализуется содержание IgE, не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность ИФН даже при его длительном применении (вплоть до 2 лет). После введения Лаферобиона запускается целый каскад реакций: синтез протеинов, подавление процессов пролиферации, иммуномодулирующая активность (с помощью фагоцитов, макрофагов и лимфоцитов), угнетение репликации вирусов в зараженных клетках.

Лекарственные формы Лаферобиона представлены в достаточно широком варианте дозировок как в парентеральной, так и в ректальной формах.

Вторую (II) группу составили 20 пациенток, курс лечения которых проводили без использования местного иммуномодулирующего средства.

По данным расширенной кольпоскопии определяли динамику изменения состояния шейки матки.

Эффективность проведенного лечения оценивали на основании вышеуказанных методов исследования через 1 и 3 мес после окончания терапии.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием методов вариационной статистики, t-критерия Стьюдента.

Бактериологические и вирусологические показатели в исследуемых группах до и после лечения

Показатель	До лечения		После лечения	
	I группа, n (%)	II группа, n (%)	I группа, n (%)	II группа, n (%)
Выявление ВПЧ методом ПЦР	11(55)	14 (70)	5 (25)	13 (65)
Микс-инфицирование	13 (65)	11 (55)		
Колонизация лактобактериями	8 (20)		30 (60)	

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин, включенных в исследование составлял 26±2,1 года. Основными жалобами больных были обильные выделения из половых путей (63%), зуд (47%) и жжение (32%) в области влагалища и наружных половых органов. У 23 (57,5%) пациенток патология шейки матки выявлена впервые в рамках профилактического осмотра, у 28 (70%) уже проводили лечение данной патологии, что подтверждает достаточно высокую частоту рецидивов и недостаточную эффективность существующих методов лечения.

Нарушений менструальной и репродуктивной функций в обеих группах выявлено не было. Роды были в анамнезе у 19 (47,5%) женщин, из них на травму шейки матки во время родов указали 9 (22,5%). Аборты в анамнезе отмечали 25 (62,5%) пациенток. Из особенностей анамнеза следует отметить раннее начало половой жизни у 28 (70%) пациенток, средний возраст начала половой жизни составлял 17,2±1,1 года. Более одного полового партнера имели 18 (45%) больных.

Во время первичного осмотра в зеркалах у всех женщин (100%) были выявлены те или иные патологические изменения шейки матки: гиперемия вокруг наружного зева канала шейки матки, отек, гиперемия шейки матки, рубцовая деформация шейки матки.

При кольпоскопическом обследовании были обнаружены фоновые процессы: эктопия цилиндрического эпителия – у 10 (25%) пациенток I группы и у 6 (15%) – II группы, доброкачественная незаконченная зона трансформации (с признаками метаплазии разной степени выраженности) – у 15 (37,5%) и у 12 (30%) соответственно и эктропион с рубцовой деформацией шейки матки – у 5 (12,5%) и 2 (5%) соответственно.

Состояние биоценоза половых путей у обследуемых женщин с фоновыми процессами шейки матки (таблица) характеризовалось значительным количеством микстформ (13 (65%) и 11 (55%) – I и II группы соответственно), широким спектром сопутствующей условно-патогенной микрофлоры, дефицитом лактобактерий (46%) и высокими показателями выявления грибов рода Candida (34%).

У 11 (55%) больных I группы определяли ВПЧ, при этом одновременное выявление как низко-, так и высокоонкогенных типов вируса отмечено у 8 (72,7%) женщин. Во II группе ВПЧ определяли у 14 (70%) пациенток, из них у 5 (35,7%) – сочетание низко- и высокоонкогенных типов вируса. В I группе наличие герпетического инфицирования отмечено у 10 (33,3%) пациенток, а сочетание с ВПЧ – у 6 (20%); во II группе – у 7 (35%) и у 4 (20%) пациенток соответственно (см. таблицу).

В I группе инфицирование хламидиями было выявлено у 9 (45%) женщин, уреаплазмоз – у 5 (25%), микоплазмоз – у 3 (15%). Сочетание хламидиоза и ВПЧ диагностировали у 5 (25%) пациенток, сочетание хламидиоза, микоплазмоза и уреаплазмоза – у 7 (35%) обследуемых. Во II группе хламидии были выявлены у 5 (25%) женщин, уреаплазмоз – у 3 (15%) и микоплазмоз – у 2 (10%), сочетание хламидиоза, уреаплазмоза и микоплазмоза обнаружено у 3 (15%) женщин.

Проведенное лечение все пациентки переносили удовлетворительно, отказов или прекращения применения схем лечения отмечено не было. При терапии с использованием препарата Лаферобион побочные эффекты и осложнения отсутствуют.

После лечения при проведении кольпоскопии в I группе установлена достоверная регрессия воспалительных изменений экзоцервикса, характеризующаяся отсутствием реакции субэпителиальных сосудов и равномерным окрашиванием поверхности слизистой оболочки шейки матки. Кроме того, в I группе у пациенток с эктопией цилиндрического эпителия выявлена эпителизация поверхности экзоцервикса многослойным плоским эпителием в 8 (40%) случаях; среди женщин с доброкачественной незаконченной зоной трансформации (в том числе и при эктропионе шейки матки) при повторной кольпоскопии у 9 (45%) определяли оригинальный плоский эпителий; во II группе при эктопии цилиндрического эпителия эпителизация поверхности экзоцервикса была выявлена у 5 (25%), при доброкачественной незаконченной зоне трансформации (в том числе при эктропионе шейки матки) – у 6 (30%) женщин ($p<0,05$).

При повторном проведении ПЦР-диагностики элиминации ВПЧ удалось достичь у 15 (75%) пациенток из I группы и у 7 (35%) из II группы ($p<0,05$).

При анализе результатов после проведенного лечения (см. таблицу, рис. 1) были выявлены положительные изменения в цитологических мазках у 17 (85%) женщин I группы, при этом признаки вирусного поражения эпителия не были выявлены ни в одном случае. В качестве примера приведены результаты кольпофотограммы (рис. 2).

При контрольном проведении бактериологического исследования отмечено существенное уменьшение колонизации влагалища патогенными стафилококками и стрептококками; восстановление колонизации влагалища

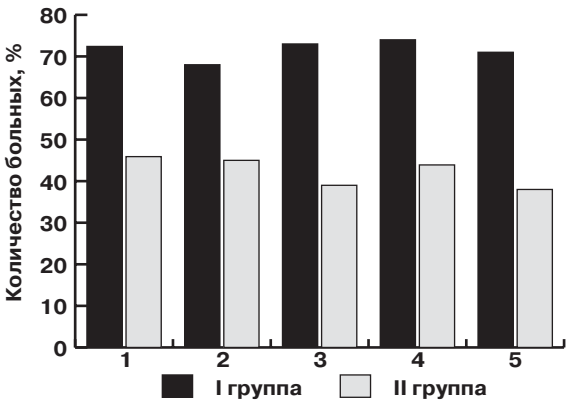
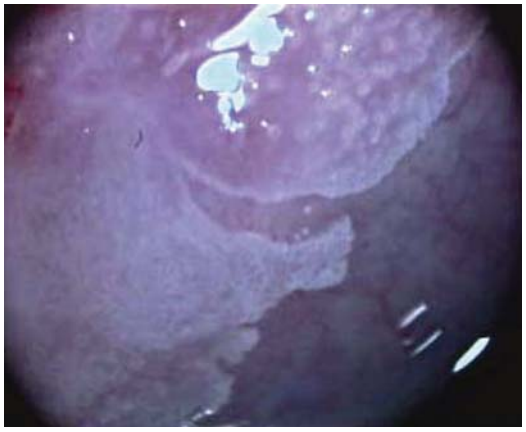


Рис. 1. Результаты лечения патологии шейки матки у больных I и II группы:
1 – нормализация биоценоза; 2 – восстановление колонизации лактобактериями; 3 – эпителизация поверхности экзоцервикса у женщин с эктопией цилиндрического эпителия; 4 – эпителизация поверхности экзоцервикса у женщин с доброкачественной незаконченной зоной трансформации; 5 – элиминация ВПЧ



1.1

1.2

Рис. 1. Кольпофотограмма. Ув. × 12, × 6.
Больная Н., 25 лет, ЦИН II (подгруппа 2А)
1.1. – уксусно-белый эпителий шейки матки до лечения;
1.2. – нормализация кольпоскопической картины после лечения с использованием препарата Лаферобион

лактобактериями отмечено у 18 (90%) пациенток I группы и у 9 (45%) – II группы ($p<0,05$).

ВЫВОДЫ

Полученные данные (уменьшение субъективных проявлений заболевания, отсутствие побочных эффектов, элиминация ВПЧ, подтвержденная методом ПЦР в 75 % случаев, регрессия воспалительных изменений экзоцервикса, эпителизация поверхности шейки матки у 85% женщин, положительные изменения в цитологических мазках у 85% обследованных) свидетельствуют о высокой клинической эффективности предложенной схемы с использованием препарата Лаферобион. Отсутствие побочных эффектов терапии, хорошая переносимость и доступность препарата дают возможность рекомендовать Лаферобион для широкого использования в схемах терапии фоновой патологии шейки матки у женщин.

Інтерферон альфа-2b рекомбінантний – місцеве застосування в схемах лікування патології шийки матки

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук

У статті представлені результати вивчення ефективності та безпеки використання рекомбінантного інтерферону альфа-2b у схемі лікування патології шийки матки. Отримані дані свідчать про високу клінічну ефективність запропонованої схеми терапії фонових процесів шийки матки із застосуванням препарату Лаферобіон у формі ректальних свічок.

Ключові слова: *патологія шийки матки, вірус папіломи людини, Лаферобіон, лікування.*

Interferon alfa-2b, recombinant – topical application in the treatment regimens of the cervix of the uterus

Y.P. Vdovichenko, E.N. Gopchuk

The results of study of the efficacy and safety of recombinant interferon-alfa-2b in treatment of cervical pathology is presented in the article. The reseach shows high clinical effectiveness of the proposed regimen of cervix pathology with the use of Laferobion rectal suppositories.

Key words: *pathology of the cervix, human papilloma virus Laferobion, treatment*

ЛИТЕРАТУРА

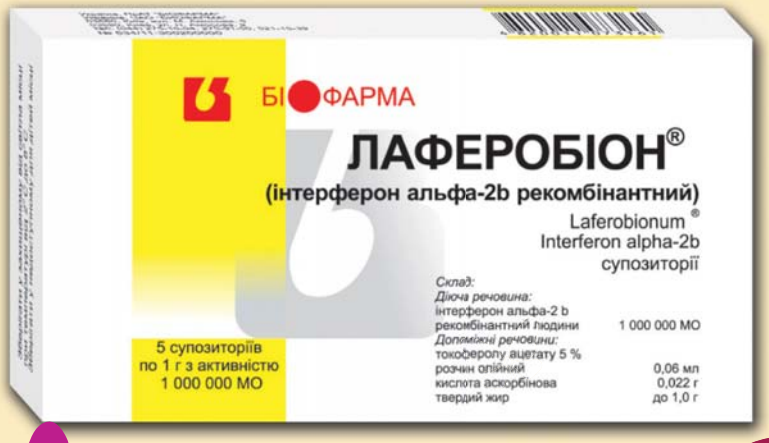
1. Воробйова Л.І., Лобода В.І., Собко Н.В., Олійниченко Г.П. Організація проведення цитологічного скринінгу передраку та ранніх форм раку шийки матки // Метод. рекомендації. – К., 2002. – 24 с.
2. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Васильев А.Н., Щербенко В.Э., Наровлянский А.Н. Методические указания по определению индивидуальной чувствительности организма к интерферонам, другим цитокинам и индукторам интерферона //Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. – 2002. – № 1 (9). – С. 22–26.
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
4. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – 4-е изд. – М.:МЕДпресс-информ, 2005. – 432 с.
5. Зотиков Л.О., Вовк І.Б., Калюта А.О. Клініко-морфологічні особливості ураження шийки матки при папіломавірусній інфекції // Репродуктивное здоровье женщины. –2007. – № 3 (32). – С. 104–109.
6. Исакова Л.М. Цитологическая и морфологическая характеристика ВПЛ при патологии шейки матки // Арх. пат., 1991; 1:15–21.
7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – Изд. 2-е. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. – 192 с.
8. Яковлева И.А., Черный А.П. Морфология и гистогенез дисплазий шейки матки // Арх. пат., – 1989. – № 6. – С. 32–37.
9. Bigrigg M.F., Colding B.W., Pearson M.D., Read M.D., Swingler G.R. Colcoscopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinik visit / Lanzet.2010: 396: 229–31.
10. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections / A.C. Rodrнguez, M. Schiffman, R. Herrero, S. Wacholder, A. Hildesheim, P.E. Castle, D. Solomon, R.J. Burk // J Natl Cancer Inst. – 2008 – № 100 (7). – P. 513–517.
11. Stoler M.H. Advances in cervical screening technology // Mod. Pathol. – 2000. – № 13. – P. 275–284.

БІОФАРМА

Лаферобіон®

✓ РЕКОМБІНАНТНИЙ ІНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b

✓ АНТИВІРУСНА, АНТИПРОЛІФЕРУЮЧА ТА ІМУНОМОДЕЛЮЮЧА ДІЯ



Побічні ефекти:

Усі побічні реакції пов'язані з застосуванням Лаферобіону незначні або середньої тяжкості. При введенні Лаферобіону можливі грипоподібні симптоми. При тривалому застосуванні можливі лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ЛФ, запаморочення, порушення сну, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, рідко—тахікардія, алергійні реакції.

Протипоказання:

Підвищена чутливість до рекомбінантного інтерферону альфа-2b або іншого компоненту препарату; захворювання щитоподібної залози; тяжкі порушення функцій нирок, печінки; тяжкі серцево-судинні захворювання; епілепсія та інші захворювання ЦНС (в т. ч. функціональні); пригнічення мієлоїдного ростка кровотворення.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних фахівців.
Перед застосуванням необхідно проконсультуватись з лікарем і ознайомитися з інструкцією.

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова,9
Тел./факс: (044) 529 21 93
www.biofarma.ua

Р.П. МЗ № 534/11-300200000 від 21.02.2011

Оптимизация периоперационного ведения пациенток с патологическими процессами шейки матки

О.В. Грищенко[1], И.В. Лахно[1], А.Т. Овчаренко[1], Е.В. Милютин[2], В.И. Останина[2]
[1]Харьковская медицинская академия последипломного образования
[2]Харьковский городской перинатальный центр

Проведено изучение эффективности периоперационного назначения декскетопрофена в таблетках пациенткам, которым была проведена диатермоконизация шейки матки. Данный метод предупреждающей анальгезии снижает уровень болевой чувствительности по данным визуально-аналоговой шкалы в 2 и 3,1 раза через 1 и 6 ч после операции по сравнению с изолированным использованием парацервикальной анестезии артикаином. Дополнительное к парацервикальной анестезии периоперационное назначение декскетопрофена снижает уровень тканевого воспаления, что обусловлено уменьшением уровня провоспалительных цитокинов в вагинальном секрете. Включение предупреждающей анальгезии декскетопрофеном в схему ведения пациенток, которым необходимо выполнение диатермоконизации шейки матки, позволяет обеспечить оптимальный уровень автономной нервной регуляции с преобладанием метаболовазоактивного и вагоинсулярного звеньев, а также избежать операционного стресса и поддержать эрго- и трофотропные реакции организма.

Ключевые слова: *предупреждающая анальгезия, диатермоконизация шейки матки, декскетопрофен.*

В амбулаторной гинекологической практике особое внимание уделяется разработке и внедрению высокоэффективных метолов анестезии малых операций. Одним из таких вмешательств является диатермоконизация (ДТК) шейки матки. Существует мнение, что проведение ДТК не требует анестезии. Тем не менее наличие очага алгогенной импульсации в зоне вмешательства оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациенток [1, 4, 5]. Операционная травма сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, медиаторов боли, поддерживающих афферентацию. Боль – защитная реакция, выработанная эволюционно. По мнению выдающегося писателя и философа А.И. Герцена: «Страдание, боль – это вызов на борьбу, это сторожевой крик жизни, обращающий внимание на опасность». Провоспалительные изменения, возникающие в ответ на операционную травму, при их значительной выраженности могут сопровождаться системными реакциями, влияющими на гомеостаз организма и затрудняющими репаративную регенерацию в зоне оперативного вмешательства [2, 3, 6–8]. Сенсорная информация от шейки матки передается через парасимпатические нервы и подчревное сплетение в спинной мозг. Болевые ощущения даже при миниинвазивных вмешательствах сопровождаются возрастанием симпатической активности, что играет роль в возникновении вегетативного дисбаланса и изменяет автономную нервную регуляцию всего организма [2, 4, 6].

Более 30 лет назад появилось понятие о предупреждающей анальгезии с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Предпосылкой этого явились данные о несомненной роли тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации. Накоплен достаточный опыт применения НПВП в периоперационном обезболивании в различных отраслях амбулаторной и стационарной медицины. Известно, что назначение НПВП до операции снижает уровень провоспалительных медиаторов, а клинический эффект связан с активизацией периферических механизмов противоболевой защиты на уровне операционной раны [3–6].

Целью работы было изучение эффективности периоперационного назначения декскетопрофена в форме таблеток (препарат Дексалгин) пациенткам, которым была проведена ДТК шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего были обследованы 97 женщин, 30 из которых были практически здоровы и составили I (контрольную) группу. Во II группе (сравнения) под наблюдением находились 35 женщин, которым для обезболивания ДТК проводили парацервикальную анестезию артикаином 2% – 5 мл. В основной (III) группе 32 пациенткам дополнительно назначали декскетопрофен в таблетках по 25 мг 3 раза в сутки, накануне и непосредственно в день проведения ДТК. Средний возраст обследованных составил 29,4±2,2 года. У всех пациенток в анамнезе роды. Показанием к ДТК явилось наличие цервикальной интраэпителиальной неоплазии I и II степени.

Для оценки уровня боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), где 1 см соответствовал 1 баллу. Уровень боли изучали во II и III группах через 1 и 6 ч после проведения ДТК.

Помимо рутинного обследования всем пациенткам проводили изучение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6 и TNF-α) в вагинальном секрете методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Россия). При этом в основной и группе сравнения содержание цитокинов в секрете влагалища определяли на следующий день после ДТК шейки матки. Для оценки состояния автономной нервной регуляции всем обследованным проводили изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) плода путем ЭТГ на 10-минутных записях с помощью компьютерно-диагностической системы «Cardiolab» НТЦ «ХАИ-Медика» (Харьков, Украина). Оценивали значение общей мощности спектра автономной нервной регуляции (ТР) и мощности трех спектральных компонентов: очень низкочастотного (VLF), низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF). Также изучали следующие временные характеристики ВСР: SDNN, RMSSD, pNN5O, AMo и индекс напряжение (ИН).

Полученные результаты обработаны статистически методами параметрической статистики (среднее – M, ошибка – m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение уровня боли по показателям ВАШ позволило установить, что у пациенток III группы болевые ощущения

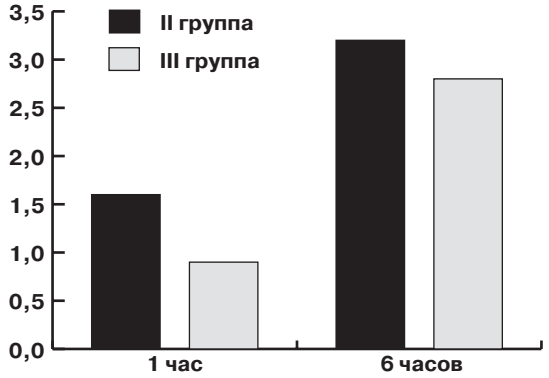


Рис. 1. Уровень боли по ВАШ у обследованных пациенток

Таблица 1

Уровень цитокинов в вагинальном секрете обследованных (M±m)

Группы	Цитокины (пкг/мл)		
	IL-1β	IL-6	TNF-α
I	32,3±6,4	14,7±2,5	10,4±2,1
II	218,2 39,6*/ **	169,7 23,4*/ **	135,0 16,2*/ **
III	98,7±18,1*	84,6±10,8*	49,6±7,8*

были значительно ниже, чем во II группе, и составили через 1 и 6 ч соответственно 1,6±0,5 балла и 0,9±0,2 балла соответственно. Аналогичные показатели в группе сравнения составили 3,2±0,6 балла и 2,8±0,5 балла (рис. 1). По-видимому, предупреждающее использование декскетопрофена способствовало возрастанию антиноцицептивной активности за счет подавления синтеза и высвобождения медиаторов воспаления и алгогенных веществ. Динамика показателей ВАШ в основной группе свидетельствовала о более выраженных позитивных изменениях и практическом отсутствии боли через 6 ч после ДТК. В противоположность этому умеренную боль в эти же сроки отмечало большинство обследованных во II группе, что было вызвано окончанием действия местного анестетика и значительной выраженностью тканевого воспаления в ответ на операционную травму.

Проведенные исследования позволили установить, что у пациенток II группы концентрация провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α в вагинальном секрете была значительно выше, чем в основной группе, и составила соответственно 218,2±39,6 пкг/мл, 169,7±23,4 пкг/мл и 135,0±16,2 пкг/мл (табл. 1). В основной группе женщин, получавших с предупреждающей целью декскетопрофен, уровень цитокинов превышал контрольные, но демонстрировал оптимизацию воспалительного ответа на проведение ДТК шейки матки. Полученные результаты позволяют считать, что использование декскетопрофена является патогенетически обоснованным. Протекторное действие препарата снижало уровень аутоагрессии и уменьшало продукцию медиаторов воспаления. Предложенная методика периоперационного обезболивания минимизирует операционную травму, способствует кооперации тканевых и клеточных механизмов защиты и создает предпосылки для ранней активизации процессов репарации тканей.

Изучение показателей ВСР у обследованных женщин позволило установить определенные закономерности. У пациенток контрольной группы отмечались высокие значения ТР и сбалансированное функционирование всех звеньев автономной нервной регуляции (табл. 2). Во II группе отмечалось угнетение мощности спектра ВСР с преобладанием симпатических влияний. Рост АМо и снижение SDNN у контингента группы сравнения был связан с увеличением симпатоадреналовой регуляции и закономерным возрастанием симпатовагального баланса, что истощало общий уровень вегетативной функции и снижало общую мощность спектра (ТР) ВСР. Уровень ИН (индекс напряжения регуляторных систем) имел максимальные значения – 512,9±29,6 усл. ед. и демонстрировал возрастание стрессорных влияний в ответ на наличие болевой афферентации. При этом также установлено снижение показателей мощности парасимпатического звена регуляции по данным RMSSD, pNN5O и HF, что было связано с угнетением вагоинсулярной активности. В основной группе отмечали высокий уровень ВСР при наличии значительного вклада метабологуморального и вагоинсулярного звеньев регуляции. Значения SDNN свидетельствовали о сбалансированной работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Это обеспечивало сохранность противострессовых механизмов и поддерживало эрго- и трофотропные реакции организма. Значения АМо и ИН у пациенток III группы были практически на оптимальном уровне, что подтверждало отсутствие операционного стресса.

Применение предупреждающей анальгезии с помощью НПВП становится все более популярным, что послужило поводом к нашему исследованию. Эффективное обезболивание за счет уменьшения тканевого воспаления в очаге вмешательства и протекторное антистрессовое действие – отличительные черты периоперационного использования декскетопрофена у пациенток, перенесших ДТК шейки матки. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности данного метода обезболивания в амбулаторной практике акушера-гинеколога.

Таблица 2

Показатели ВСР обследованных пациенток

Показатель	I группа	II группа	III группа
SDNN, мс	58,2±9,6	12,3±1,7*	31,4±6,8*/**
RMSSD, мс	32,4±7,1	8,1±0,8*	14,2±2,6*/**
pNN5O, %	9,6±1,2	2,1±0,2*	5,6±0,9*/**
ИН, усл. ед.	49,6±8,8	512,9± 29,6*	124,2±52,4*/ **
АМо, %	38,2±7,4	62,5±6,6*	49,8±6,2 */**
ТР, мс^2	3681,4±475,2	1884,9±98,2*	3048,4±272,4 */**
VLF, мс^2	2546,2±282,8	1194,2±123,8*	2470,2±184,6 */**
LF, мс^2	610,1±52,1	412,6±55,1*	382,2±69,8 */**
HF, мс^2	525,2±39,4	278,1±14,1*	254,1±74,9 */**

* – значимость различий показателей в сравнении с контрольной группой; ** – между основной и группой сравнения (p<0,05).

ВЫВОДЫ

1. Применение декскетопрофена в таблетках для предупреждающей анальгезии по поводу ДТК шейки снижает уровень болевой чувствительности по данным ВАШ в 2 и 3,1 раза через 1 и 6 ч после операции по сравнению с изолированным использованием парацервикальной анестезии артикаином.

2. Дополнительное к парацервикальной анестезии периоперационное назначение декскетопрофена снижает уровень тканевого воспаления, что обусловлено уменьшением уровня провоспалительных цитокинов в вагинальном секрете.

3. Включение предупреждающей анальгезии декскетопрофеном в схему ведения пациенток, которым необходимо выполнение ДТК шейки матки, позволяет обеспечить оптимальный уровень автономной нервной регуляции с преобладанием метаболовазоактивного и вагоинсулярного звеньев, а также избежать операционного стресса и поддержать эрго- и трофотропные реакции организма.

The perioperative management optimizing of patients with cervical lesions

O.V. Grishchenko, I.V. Lakhno, A.T. Ovcharenko, E.V. Milutin, V.I. Ostanina

It was performed the study of the effectiveness of perioperative dexketoprofen application in pills for the patients who underwent cervical conization. This method of the preemptive analgesia has reduced pain sensitivity according to VAS in 2 and 3,1 times at 1 and 6 hours after surgery compared with the isolated usage of paracervical articaine anesthesia. Additional to paracervical anesthesia perioperative dexketoprofen administration has decreased tissual inflammation which was attributable to lower levels of proinflammatory cytokines in the vaginal secretions. The introduction of deksketoprofen-containing preemptive analgesia in the scheme of management of patients who need cervical conization has contributed to the optimal level of the autonomic nervous regulation with metabolic, vasoactive and vago-insular units dominated and has provided antistress activity and the support of ergo-trophotropic reactions.

Key words: *preemptive analgesia, cervical conization, dexketoprofen.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Махмудов Х.М., Лобачева Г.В., Харькин А.В., Рахимов А.А. Лечение послеоперационной боли // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 4. – С. 19–22.
2. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 12. – С. 865–871.
3. Grape S., Tramur M.R. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2007. – Vol. 21. – P. 51–63.
4. Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad //Anesth Analg. – 2005. – Vol. 100. – P. 754–756.
5. Liu W., Loo C.C., Tan H.M. et al. Comparison of preemptive analgesia efficacy between etoricoxib and rofecoxib in ambulatory gynecological surgery // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. – 2004. – Vol. 26, No 6. – P. 666–670.
6. Ong C.K., Lirk P., Seymour R.A., Jenkins B.J. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis // Anesth Analg. – 2005. – Vol. 100. – P. 757–773.
7. Persec J., Persec Z., Bukovi D. et al. Effects of clonidine preemptive analgesia on acute postoperative pain in abdominal surgery // Coll Antropol. – 2007. – Vol. 31. – P. 1071–1075.
8. Reuben S.S., Ekman E.F. The effect of initiating a preventive multimodal analgesic regimen on longterm patient outcomes for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction surgery // Anesth Analg. – 2007. – Vol. 105. – P. 228–232.

Сучасні підходи до місцевого лікування кандидозного вульвовагініту

В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Т.С. Коновалова
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Проблема колонізації грибами шкіри та слизових оболонок людини є дотепер остаточно не вирішеною. Різні органи і порожнини людини з притаманною їм мікрофлорою є єдиною екологічною системою – мікробіоценозом. Мікробіоценози виникли у місцях контакту людського організму з навколишнім середовищем (шкіра, слизова оболонка травного тракту, піхва) і перебувають у стані динамічної рівноваги з мінливими умовами довкілля. Мікробіоценоз шкіри і слизових оболонок є досить чутливою індикаторною системою, яка здатна реагувати якісними і кількісними змінами на будь-які фізіологічні і патологічні порушення в стані макроорганізму та запобігати інвазії патогенних мікроорганізмів [9, 21].

Піхва з притаманною їй мікрофлорою створюють єдину екосистему, в якої вагінальне середовище контролює мікрофлору, а мікрофлора, в свою чергу, впливає на вагінальне середовище. Як відомо, нормальна мікрофлора піхви підрозділяється на облігатну (резидентну, індигенну), факультативну і транзиторну. До облігатної частини належать мікроорганізми, що постійно входять до складу нормальної мікрофлори піхви (непатогенні чи умовно-патогенні). Беручи участь в метаболізмі організму хазяїна, вони перешкоджають проникненню у вагінальний біотоп патогенних бактерій. Представники факультативної мікрофлори досить часто, але не завжди, спостерігаються у здорових жінок. До транзиторної мікрофлори відносяться раптово занесені до геніального тракту із довкілля непатогенні, умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми. При нормальному стані мікроекології вагінального тракту ці мікроорганізми, як правило, не здатні до персистенції і не призводять до розвитку патологічного процесу [14, 24].

У разі порушень мікроекології генітального тракту, які можуть відбуватися при впливі на організм жінки різноманітних несприятливих зовнішніх чинників (екстремальні умови, стресові ситуації), у разі зниження імунного статусу, при гормональних порушеннях, лікувальних заходах створюються і підтримуються умови, що призводять до зниження колонізаційної резистентності у піхві по відношенню до заселення її патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами. У результаті цього може виникати потрапляння транзиторної мікрофлори чи додаткове потрапляння умовно-патогенних мікроорганізмів – представників нормальної мікрофлори піхви в слизову оболонку його стінки із подальшою транслокацією у сечовивідні шляхи, канал шийки матки та інші органи і тканини.

Піхвова мікрофлора суворо індивідуальна і може навіть в нормальному стані зазнавати змін в різні фази менструального циклу. Крім того, поняття норми може бути різним для певних вікових, етнічних груп і навіть географічних зон. У зв'язку з цим можливі варіанти нормального мікробіоценозу (нормоценозу) піхви [17, 20].

Мікроекологія піхви багато в чому зумовлена походженням і гістоморфологічною будовою. Піхва вкрита багатошаровим незроговілим пласким епітелієм, де не містяться залози. Клітини базального шару епітелію, які діляться, зріють в процесі їх просування назовні. Процеси фізіологічного дозрівання епітеліоцитів, їх лущення і товщина поверхневого шару зазнають циклічних змін у відповідь на дію статевих гормонів.

У практично здорових жінок дітородного віку естрогени впливають на вагінальний епітелій в фолікулярну або проліферативну фазу менструального циклу, а прогестерон – в лютеїнову або секреторну фазу. У зв'язку з цим вагінальна мікрофлора може змінюватись в різні фази менструального циклу.

Епітелій піхви, виконуючи захисну функцію, забезпечує її стійкість до впливу патогенних агентів (бактерії, віруси, гриби). Нормальна мікрофлора піхви у здорових жінок репродуктивного віку характеризується великим різноманіттям видів бактерій, життєдіяльність яких значною мірою залежить від їх здатності до адгезії на клітини вагінального епітелію і можливості конкуренції між собою за ареал і поживні речовини. На сьогодні встановлено, що до складу вагінальної мікрофлори входять грампозитивні і грамнегативні аеробні, факультативно-анаеробні і облігатно-анаеробні мікроорганізми. Найчастіше виділяють мікроаерофільні, що продукують H_2O_2 (71–100%), рідше анаеробні (5–30%) грампозитивні палички Додерлейна – представники роду Lactobacillus [26].

Важливим показником резистентності вагінального епітелію є кількість глікогену, який міститься переважно в поверхневих клітинах. Оскільки ці клітини постійно злущуються і піддаються цитолізу, глікоген вивільнюється, забезпечуючи поживний субстрат для нормальної мікрофлори. Глікоген також сприяє регенерації тканин, є важливим вуглеводним компонентом організму, що бере участь у виробленні імунних тіл. Кількість глікогену в клітинах вагінального епітелію коливається у однієї і тієї самої жінки протягом життя, а також залежно від фази менструального циклу.

Лактобактерії і біфідобактерії, складаючи основу мікроценозу піхви здорової жінки, відносяться до флори Додерлейна–Фрідляндера. Ці бактерії асимілюють глікоген, синтезований клітинами плаского епітелію піхви, і шляхом анаеробного гліколізу виділяють молочну кислоту, яка зумовлює слабокислу реакцію (pH 3,8–4,5) вагінального вмісту. Вони також синтезують уксусну і пропіонову кислоти, перекис водню, лізоцими, стимулюють продукцію секреторного імуноглобуліну Е. Флора Додерлейна вступає в конкурентні взаємовідношення з патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами (зокрема, грибами роду Candida) за адгезію до клітин слизової оболонки піхви [27].

Етіологія та епідеміологія

Дріжджоподібні гриби роду Candida: C. albicans, C. krusei, C. tropicalis, Torulopsis glabrata (раніше Candida glabrata), C. parapsilosis та низка інших видів виявляються у піхві здорових жінок в 15–20% випадків. Найбільш характерний вид, що виявляється у 80–90% жінок, піхву яких колонізовано грибами роду Candida – це Candida albicans. Гриби роду Candida визначаються в кількості до 10^4 КУО/мл, не спричиняючи патологічних процесів. Виявлено, що C. albicans може прикріплятися до вагінальних епітеліоцитів за допомогою спеціальних поверхневих структур, а також виробляти гліотоксин, що спроможний порушувати життєздатність і функцію людських лейкоцитів [6, 31].

Candida spp. в лабораторних і природних умовах виробляють велику кількість кислих аспарагінових протеаз, детермінованих за допомогою складного генетичного коду SAP. Дані ензими є факторами вірулентності цих видів і результати проведених досліджень підтвердили, що протеїнази є виключно важливим фактором патогенезу кандидозів слизових оболонок [18, 25]. Дослідженнями низки авторів було виявлено, що інвазія грибів роду Candida в епітеліальну клітину призводить до паразитування їх в цитоплазмі з утворенням зони лізису. При сприятливих умовах бластоспори грибів трансформуються у нитки псевдоміцелію, які здійснюють інвазивний ріст. Міцелій може проростати в епітеліальну клітину до ядра і призводити до його руйнування та розрідження цитоплазми. Відповідна інвазія грибів роду Candida в клітини епітелію, внаслідок чого виникають тканинні реакції, є найбільш характерною ознакою кандидозної інфекції на відміну від кандидозоносійства [5, 19].

Кандидозний вульвовагініт – захворювання слизової оболонки піхви, зумовлене грибковою інфекцією, що нерідко поширюється на слизову оболонку інших зовнішніх статевих органів. В останні десятиліття його частота зросла й становить, за різними даними, від 26% до 43% серед усієї інфекційної патології нижнього відділу статевої системи [11, 23]. Згідно з аналізом статистичних даних, у 75% жінок протягом життя виникає хоча б один, а у 40–45% – два і більше епізодів кандидозу сечостатевих органів [30]. Відзначається тенденція до збільшення частоти рецидивів кандидозного вульвовагініту, що може бути зумовлене як недостатньою ефективністю етіотропного лікування, так і зниженням чутливості дріжджоподібних грибів до антимікотичних препаратів [2, 12, 29].

Урогенітальний кандидоз може спостерігатися у всіх вікових групах, але найбільш часто реєструється у жінок репродуктивного віку і його характерні клінічні прояви та дискомфорт суттєво знижують якість життя та створюють проблеми у статевих стосунках [7, 8].

Важливе значення в акушерській практиці має кандидозний вульвовагініт, оскільки часто поєднується з іншими порушеннями мікробіоценозу піхви й асоціюється із загрозою переривання вагітності, мимовільними викиднями, передчасними пологами, хоріоамніонітом, раннім вилиттям навколоплідних вод, народженням дітей з малою масою тіла, хронічною гіпоксією або ознаками внутрішньоутробної інфекції, ендометритом у післяпологовий період [1, 4].

Гриби роду Candida є одноклітинними аеробними мікроорганізмами. Молоді клітини мають коло- або яйцеподібну форму, а зрілі – овальну або подовжену. Діаметр клітин коливається від 2 до 5 мкм. Справжнього міцелію дріжджоподібні гриби не мають, а утворюють псевдоміцелій. Його нитки (завдовжки 12–16 мкм) відрізняються від ниток справжнього міцелію тим, що не мають загальної оболонки та перетинок, а складаються з тонких клітин, які стикаються одна з одною вузькою основою. Розмножуються дріжджоподібні гриби безстатевим шляхом – брунькуванням, утворюючи бластоспори, які не відділяються і утворюють псевдоміцелій.

Статевий шлях є переважаючим у поширенні збудників урогенітального кандидозу. Крім того, певне значення має низка інших факторів, зокрема, застосування контрацептивів, кортикостероїдних препаратів, антибіотиків, а також імунодепресивні стани, вагітність та ін. Досить часто урогенітальну кандидозну інфекцію виявляють під час профілактичних оглядів у робітниць фармацевтичного виробництва (антибіотиків, вітамінів), а також у кондитерів і медичних сестер.

Ураховуючи наведене вище, лікування урогенітального кандидозу залишається актуальною і складною проблемою для лікарів гінекологів і дерматовенерологів. Крім того, в публікаціях останніх років обговорюється питання відносно зниження чутливості грибів роду Candida до деяких протигрибкових препаратів та пов'язаних з цим рецидивів урогенітальних кандидозів [13, 16]. На сьогодні для лікування кандидозного вульвовагініту найбільш часто рекомендують препарати імідазолового ряду місцевого застосування [3, 28]. Нашу увагу привернув фентиконазолу нітрат або α (2,4 – дихлорофеніл – β, N, імідазолілетил) – 4 ефір нітрату феніл тіобензилу, який є антимікотичною речовиною групи імідазолів нового покоління. Це найбільш сучасна і активна сполука із серії α-арил-β, N-ефірів алкінбензолу імідазолілу. Фентиконазол шляхом інгібування ферментів групи цитохромів Р450 порушує синтез ергостеролу – компонента клітинної мембрани, що спричиняє руйнування клітини. На відміну від інших антимікотиків, фентиконазол має унікальний ефект – пригнічує продукцію кислих аспарагінових протеїназ – фактора вірулентності Candida, причому демонструє рівномірну чутливість до більшості штамів цих грибів. Фунгістатична і фунгіцидна активність фентиконазолу нітрату заслуговує особливої уваги. Мінімальними інгібувальною і фунгіцидною концентраціями є 1,25–20 мкг/мл і 5–40 мкг/мл відповідно, залежно від pH середовища. Оптимальну дію фентиконазол продемонстрував у низькій концентрації 10 мкг/мл при pH 4 (на відміну від інших імідазолів), що важливо при застосуванні в кислому середовищі піхви. Було встановлено, що фентиконазол не має мутагенних або токсичних властивостей. Добре переноситься при застосуванні на слизові оболонки. Системна абсорбція фентиконазолу дуже низька. Після одноразового застосування майже весь препарат залишається у слизовій оболонці піхви і створюється тривало (72 год) діюча концентрація. Елімінація з сечею і калом незначна.

Відомо, що терапевтичний ефект фентиконазолу не обмежується його протигрибковою дією. Цей препарат також продемонстрував широкий спектр дії у лікуванні кольпітів, спричинених Trichomonas vaginalis і різними бактеріями на кшталт Gardnerella vaginalis [22].

Типовим представником попереднього покоління препаратів цієї групи був міконазол, або 1-(2,4-дихлоро-β-((2,6-дихлоробензил) окси)фенетил) імідазол. Механізм основної дії міконазолу вміщується в ушкодженні проникності грибкової клітини, що полягає до втрати основних властивостей і пригнічення процесу споживання клітиною глюкози. Вагінальне застосування міконазолу є ефективним при лікуванні кандидозного вульвовагініту і має невелику кількість побічних ефектів. Рівень одужання перевищує 95% і базується на зникненні клінічних симптомів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було комплексно обстежено та проліковано 76 жінок, які страждали на кандидозний вульвіт і вестибуліт або на кандидозний вагініт.

При кандидозному вульвіті і вестибуліті спостерігалось ураження ділянок великих та малих статевих губ, клітора, присінка піхви.

Гострий та підгострий перебіг запального процесу характеризувався свербежем і печінням різної інтенсивності у ділянках ураження. При об'єктивному обстеженні на шкірних покривах та слизових оболонках у вогнищах спостерігається гіперемія і набряк, а також дрібні везикули та ерозії з поліциклічними краями і сироподібним нальотом.

Хронічний перебіг кандидозного вульвіту і вестибуліту супроводжувався помірним свербежем, інтенсивність якого посилювалася перед менструацією і ослаблювалася після її закінчення. Слизові оболонки у ділянках запального процесу були застійно гіперемійовані, досить часто спостерігались ерозії, тріщини, ліхенізація.

Перебіг кандидозного вагініту у обстежених жінок був гострим, підгострим або хронічним. Гострий та підгострий перебіг запального процесу характеризувався дифузною гіперемією і набряком слизової оболонки піхви, а також наявністю рясного сироподібного нальоту. У окремих хворих спостерігались ерозії та сметаноподібні виділення з сироподібними грудочками.

При хронічному перебігу кандидозного вагініту спостерігались мізерні сметаноподібні та сироподібні виділення. Слизові оболонки піхви були застійно гіперемійовані, з білуватим нальотом.

Слід зазначити, що у частини обстежених нами жінок, хворих на кандидозний вульвіт і вагініт, спостерігались ураження періанальної ділянки і пахвово-стегнових складок. Низка авторів висловлюють думку, що наявність екстрагенітальних вогнищ кандидозу в зморшках шкіри ускладнює клінічний перебіг хвороби, а також посилює сенсибілізацію макроорганізму та може бути джерелом кандидозної реінфекції сечостатевих органів [10, 15].

Відповідно до європейських стандартів діагностики і лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, діагноз кандидозного вульвовагініту встановлюють на підставі таких критеріїв: наявність клінічних симптомів кандидозного вульвовагініту, показники рівня pH піхвових виділень не перевищують 4,5; негативний результат амінотесту з 10% KOH; виявлення дріжджоподібних грибів і псевдоміцелію при мікроскопічному дослідженні піхвових виділень у препараті, забарвленому за методом Грама; виділення культури дріжджоподібних грибів роду Candida при бактеріологічному дослідженні.

Ефективність проведеної терапії у обстежених жінок визначали на 8-й та 28-й день після завершення місцевого лікування. Лабораторні дослідження передбачали проведення прямої фазово-контрастної мікроскопії вагінальних мазків, а також культуральної діагностики. Клінічні симптоми (гіперемія, ерозії, набряк, виділення, свербіж та диспареунія) оцінювали на початку дослідження, а також на 8-й і 28-й день лікування відповідно до шкали Лайкерта таким чином: 1 – немає ознак, 2 – слабкі ознаки, 3 – ознаки середнього ступеня, 4 – тяжкі ознаки. Лабораторні дослідження зразків крові і сечі включали гематологію, а також біохімічні методи.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою SPSS (Статистичний пакет для соціальних наук, V.8, 1997). Відмінності між групами порівняння були проаналізовані за допомогою однобічного дисперсійного аналізу, апостеріорне порівняння проведено із використанням метода Фішера. Для кожної процедури було встановлено статистичну межу для відторгнення нульової гіпотези на статистично достовірному рівні $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усім 76 пацієнткам було проведене комплексне клінічне, лабораторне (бактеріоскопічне, бактеріологічне) та спеціальне гінекологічне обстеження. Хворі жінки були розділені на дві рівноцінні групи. Перша група у складі 38 жінок отримувала лікування фентиконазолу нітратом (препарат Ломексин). При гострому перебігу кандидозного вульвіту та кандидозного вагініту препарат Ломексин застосовували одноразово – перед сном одна м'яка вагінальна капсула, що вміщує 600 мг активного засобу. При хронічному перебігу кандидозного вульвовагініту призначали щоденне введення перед сном однієї вагінальної капсули Ломексину по 200 мг на день протягом трьох днів поспіль. Друга група 38 хворих жінок отримувала традиційне місцеве лікування препаратом Міконазол – одна вагінальна таблетка по 400 мг на день протягом 7 днів. Враховуючи доволі часте ураження кандидозом періанальних ділянок і області пахвово-стегнових складок, всім пацієнткам рекомендували застосування з лікувальною і профілактичною метою крем Ломексин чи міконазол – відповідно, зовнішньо один-два рази на день протягом 10–14 днів. Також з метою запобігання повторному інфікуванню статевим партнерам обстежених нами жінок пропонували змазувати головку статевого члена та крайню плоть аналогічним кремом.

Вік хворих коливався від 20 до 49 років, більшість жінок (35) знаходилися у віці 20–29 років (45,6%). Давність захворювання коливалася від 1 міс до 3 років. Уперше діагноз кандидозного вульвовагініту з гострим клінічним перебігом запального процесу був встановлений у 34 (43,6%) зі 78 обстежених пацієнтів. У інших 44 (56,4%) жінок реєструвався черговий рецидив хронічного кандидозного запального процесу.

В обох досліджуваних групах не було достовірних відмінностей в демографічних і антропометричних даних. Також не було отримано статистично значущої різниці в базисних результатах лабораторних аналізів крові і сечі.

Результати порівняння гінекологічної оцінки, проведеної під час першого візиту (день 1-й), візиту в кінці лікування (день 8-й) і візиту в період спостереження після закінчення лікування (день 28-й) за обома препаратами (табл. 1). Як видно із отриманих даних, на момент другого візиту в групі хворих на кандидозний вульвовагініт, які отримували лікування фентиконазолом, всі ознаки і симптоми зникли практично повністю. У групі порівняння жінок, що отримували міконазол, під час другого візиту теж відзначалася позитивна динаміка, але зареєстровані показники достовірно відставали ($p \leq 0,05$) від рівня, досягнутого при лікуванні фентиконазолом.

Для кожної ознаки і симптому (гіперемія, ерозії, набряк, виділення, свербіж, диспареунія) порівнюється середнє значення зменшення симптомів для двох досліджуваних препаратів.

На момент третього візиту показники клінічної ефективності в обох досліджуваних групах дещо зрівнялись, але виявлені суттєві розбіжності при оцінюванні загальної клінічної і мікробіологічної ефективності двох розглянутих видів лікування.

Як видно з даних табл. 2, загальну клінічну і мікробіологічну ефективність двох видів лікування оцінювали як задовільну чи незадовільну для кожної групи досліджуваного препарату під час візиту наприкінці лікування (день 8-й) і під час візиту в період спостереження після лікування (день 28-й). На другий візит клінічна ефективність складала 82,5% (31/38) для групи фентиконазолу і 72,5% (28/38) для групи міконазолу. Також на третій візит загальна задовільна клінічна ефективність дорівнювала 100% (38/38) для групи фентиконазолу і 94,7% (36/38) для групи порівняння.

Мікробіологічну ефективність оцінювали за такими критеріями: ерадикація збудника, значне покращання, слабке покращання і без змін, для кожної групи препаратів під час візиту в кінці лікування (день 8-й) і під час візиту в період спостереження після закінчення лікування (день 28-й). На другий візит показник вилікованості склав 92,5% (35/38) у пацієнток із групи фентиконазолу і 85% (32/38) у пацієнток із групи міконазолу. На третій візит етіологічно виліковані склали 97,5% (37/38) пацієнток з групи пролікованих фентиконазолом і 89,5% (34/38) при застосуванні міконазолу.

З'ясувалося, що пацієнтка групи фентиконазолу з незадовільним результатом мала неодноразовий статевий контакт в період між другим і третім візитом і її постійний партнер не застосовував рекомендований профілактичний курс з використанням крему Ломексин.

Виявлену різницю у співвідношенні показників клінічної і мікробіологічної ефективності в двох групах можна поясни-

Таблиця 1

Оцінка клінічної ефективності застосування міконазолу і фентиконазолу за окремими симптомами

Симптоми	Міконазол			Фентиконазол		
	Перший візит	Другий візит	Третій візит	Перший візит	Другий візит	Третій візит
Гіперемія	2,2	1,7	1,00	2,1	1,1	1,00
Ерозії	1,8	1,3	1,00	1,9	1,1	1,00
Набряк	1,8	1.2	1,00	1,7	1,03	1,00
Виділення	3,7	1,8	1,1	3,7	1,25	1,00
Свербіж	2,8	1,7	1,00	2,6	1,1	1,00
Диспареунія	1,7	1,2	1,00	1,7	1,03	1,00

Таблиця 2

Загальне оцінювання клінічної і мікробіологічної ефективності двох видів лікування

Клінічна ефективність	Препарат			
	Міконазол, n=38		Фентиконазол, n=38	
	Візит 2	Візит 3	Візит 2	Візит 3
Задовільна	28 (72,5%)	36 (94,7%)	31 (82,5%)	38 (100%)
Незадовільна	10 (27,5%)	2 (5,3%)	7 (17,5%)	0
Мікробіологічна ефективність				
Ерадикація	32 (85%)	34 (89,5%)	35 (92,5%)	37 (97,5%)
Значне покращання	5 (12,5%)	4 (10,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)
Слабке покращання	1 (2,5%)	-	1 (2,5%)	-
Ніякого покращання	-	-	-	-

ти тим, що певна частина дії міконазолу є фунгістатичною, а фентиконазол діє переважно фунгіцидно.

Крім того, віддалений моніторинг показав, що протягом 3 міс рецидиви захворювання виникли у 26,3% (10/38) пацієнток групи міконазолу і тільки у 13,2% (5/38) жінок основної групи. Таку різницю можна пояснити особливостями фунгіцидної дії фентиконазолу за рахунок пригнічення продукції кислих аспарагінових протеїназ і знищення збудника не тільки зовні, але і всередині клітин епітелію піхви.

Безпеку обох препаратів оцінювали за допомогою вузького моніторингу змін результатів лабораторних аналізів під час кожного візиту порівняно з базальними значеннями, який не виявив ніякого клінічно значущого відхилення від норми.

У групі фентиконазолу ніхто з пацієнток не звертався з приводу яких-небудь побічних ефектів. Проте, в групі міконазолу у двох пацієнток 2/38 (5,3%) були побічні ефекти (у однієї місцеве подразнення, у другої алергійна реакція, що минули після закінчення лікування).

Переносимість оцінювали в кінці лікування як відмінну, добру, задовільну чи погану. У групі фентиконазолу переносимість була відмінною в 100% (38/38) випадків, а в групі міконазолу відмінна переносимість була в 95% (36/38), добра в 2,5% (1/38) і задовільна в 2,5% (1/38) випадків.

Натепер основними місцевими антимікотичними препаратами є похідні імідазолу. Проте за минулі роки від початку застосування імідазолів в терапії вульвовагінального кандидозу розширилися наші знання про патогенез захворювання і змінилися погляди на необхідну тривалість лікування. Традиційні курси лікування цими препаратами досить тривалі (до 7–14 днів), що особливо незручно для жінок, що ведуть в наш час активний спосіб життя. Додаткові незручності – це дискомфорт при місцевому застосуванні і обмеження статевого життя під час повторного введення лікарського засобу. За цих обставин до 50% хворих припиняють лікування відразу після того, як вони відчувають полегшення симптомів захворювання. У свою чергу, недотримання схеми лікування може призвести до рецидивів процесу і переходу в хронічну форму.

Ураховуючи важливу роль нормальної мікрофлори піхви, яка страждає від наявності захворювання і перебуває на різних ступенях дисбалансу, після основної терапії необхідно проводити заходи з відновлення піхвового біоценозу, інакше також є ризик розвитку рецидивів піхвової інфекції.

Крім порушень нормальної мікрофлори піхви, в рецидивуванні піхвової інфекції мають значення й інші фактори. Слід пам'ятати, що піхвова екосистема знаходиться під контролем статевих гормонів, імунних факторів. Виражені гормональні зміни протягом життя жінки (період менструації, вагітності, менопаузи) суттєво впливають на якісний і кількісний склад мікрофлори, що, в свою чергу, відбивається на захворюваності і виліковності при піхвових інфекціях. У зв'язку з цим важливе значення набуває співробітництво спеціалістів різного профілю: дерматовенерологів, гінекологів, мікробіологів, ендокринологів при підборі лікувальної тактики, особливо у випадках хронічного перебігу хвороби.

Місцеве застосування препаратів має цілу низку переваг (забезпечують достатню концентрацію у вогнищі ураження, швидко купірують місцеві симптоми, мають мінімальну системну абсорбцію), цей напрямок продовжує активно розвиватися і вдосконалюватися за рахунок впровадження інноваційних фармакологічних технологій. Ідеальний фунгіцидний агент має бути зручним і легким у застосуванні, забезпечувати швидке полегшення стану і сприяти додержанню пацієнтками режиму лікування. Фентиконазолу нітрат завдяки своїм унікальним властивостям відповідає цим вимогам.

ВИСНОВКИ

Діагностика кандидозного вульвовагініту вимагає оцінювання сукупності низки клінічних ознак і лабораторних тестів. Збудники, що беруть участь в патогенезі кандидозного запального процесу у піхві, в нормі можуть бути коменса-

ЛОМЕКСИН®

ОРИГІНАЛЬНИЙ

фентиконазол

Швидкий
старт[1,2]

Максимальний
комфорт для пацієнтів[1,2]

Незмінно
високий результат[1–5]

RECORDATI

Список літератури

*1. J. R. M. Reyes, C .V. Reynoso, J. M. Ramos and..,*Ginecologia y Obstetricia de Mexico, V. 70 (4), 2002. *2. J. Fernandez Alba, A. Valle Gay and..,* Joutnal Chemotherapy ,V.16 (2), 2004. *3. Sartani A. et al.* // Riv. Ost. Gin. Perin. – 1988. – V. 2. – P. 184. *4. Mencaglia L et al.* // Med. Praxis. – 1987. – V. 8 (4). *5. Lawrence AG et al.* // Curr. Med. Res. Opin. – 1990. – V. 12 (92). – P. 114–119.

Інформація про лікарські засоби ЛОМЕКСИН® для медичних і фармацевтичних спеціалістів.

Капсули вагінальні м'які. Характеристика. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології. Похідні імідазолу. **Показання до застосування.** Генітальний кандидоз (молочниця): вульвовагініти, кольпіти, змішані інфекції слизових оболонок статевих шляхів. **Побічні реакції.** Рідко виникали незначні тимчасові реакції почервоніння або відчуття печіння, які зазвичай швидко зникали. Лікування слід припинити в разі виникнення реакції підвищеної чутливості чи при розвитку резистентності мікроорганізмів. При застосуванні у рекомендованих дозах препарат практично не всмоктується, тому системні ефекти виключені. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України** №UA/6094/01/01, дійсний до 12.10.2017; №UA/6094/01/02, дійсний до 12.10.2017. **Виробник.** Каталент Італі С.п.А., Італія.

Крем. Характеристика. Протигрибкові засоби для місцевого застосування. Похідні імідазолу та тріазолу. **Показання до застосування.** Профілактика і лікування грибкової, бактеріальної і змішаної інфекції шкіри і слизових оболонок статевих органів. **Побічні реакції.** Рідко виникали незначні тимчасові реакції почервоніння або відчуття печіння, які зазвичай швидко зникали. Лікування слід припинити в разі виникнення стійкого подразнення, реакції підвищеної чутливості чи розвитку резистентності мікроорганізмів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України** №UA/6094/02/01, дійсний до 13.09.2017. **Виробник.** Рекордаті Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія.

Для розповсюдження на спеціалізованих медичних семінарах, конференціях, симпозіумах. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Затверджено до друку: жовтень, 2012 р.

Представництво ФІК Медікаль в Україні: вул. Глибочицька, 40, м. Київ, 04050. Тел.: (044) 351-18-63.

лами вагінального тракту, тому при аналізі результатів різних методів лабораторної діагностики слід враховувати як якісні, так і кількісні їх показники.

Проведеними дослідженнями встановлено, що фентиконазолу нітрат (препарат Ломексин у формі вагінальних капсул та крему) володіє високою протикандидозною активністю при місцевому лікуванні вульвовагінального кандидозу. Найбільш раціональним є комбіноване застосування вагінальних свічок та крему Ломексин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных (диагностика и лечение)//Дисс. ... канд.мед.наук. – М., 1996. – 141 с.
2. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А., Миронова Т.Г. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза //Вест. Росс. Ассоц. акуш.-гинекол. – 2000. – № 1. – С. 106–109.
3. Баркалова Е.Л. Ефективність лікування хворих на хронічний рецидивуючий кандидозний вульвовагініт //Дерматовенерологія, косметологія, сексопатологія. – Днепропетровск. – 2001. – № 2–3 (4). – С. 46–50.
4. Бурмистрова А.Л., Рамина Ю.С., Самышкина Н.Е. Вагинальный кандидоз и беременность //Материалы второго Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2004. – Т. 4. – С. 157–159.
5. Быков В.Л. Динамика инвазивного роста Candida albicans в тканях хозяина //Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 4. – С. 25–28.
6. Кисина В.И., Резайкина А.В., Просовецкая А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе кандидозного вульвовагинита //Материалы второго Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2004. – Т. 4. – С. 166–167.
7. Кунцевич Л.Д., Бощевская Р.П. Урогенитальный кандидоз у женщин в амбулаторной практике врача-гинеколога // Вестник дерматол. и венерол. – 1996. – № 5. – С. 65–67.
8. Кущинский М.Г., Мельникова С.К. Урогенитальный кандидоз (этиология и эпидемиология, особенности патогенеза и клинического течения, современные методы диагностики и терапии) // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – Днепропетровск. – 2001. – № 2. – 3 (4). – С. 11–16.
9. Ленцер А.А., Ленцер Х.П. Актуальные проблемы микроэкологии человека // В кн.: Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция. – Горький, 1988. – С. 10–14.
10. Мирзаболаева А.К. Основные принципы лечения хронического кандидоза гениталий у женщин //Вестн. дерматол. и венерол. – 1994. – № 2. – С. 20–22.
11. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. – М., 1997. – 40 с.
12. Проценко Т.В., Бородина А.В., Бородин А.А. Роль условно – патогенной флоры в развитии инфекционно-воспалительных вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста //Дерматологія та венерологія. – 2003. – № 1. – С. 37–40.
13. Романовская Т.А. Вопросы стандартизации местной терапии вагинального кандидоза // Материалы второго Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2004. – Т. 4. – С. 186–188.
14. Савичева А.М., Башмакова М.А. Микробиоценозы влагалища и их регуляция //Тез. докл. научн. конф. «Дисбактериозы и эубиотики». – М., 1996. – С. 33.
15. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. – Москва: Триада-Х, 2000. – 472 с.
16. Федотов В.П., Белозерская Ю.А. Патогенез, диагностика и лечение урогенитального кандидоза с использованием Пимафуцина //Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2004. – № 1. – 2 (7). – С. 53–54.
17. Bartlet J.G., Polk B.F. Bacterial flora of the vagina: quantitative study //Rev. Infect. Dis. – 1984. – N 6. – S. 67–72.
18. Cutler J.E. Putative virulence factors of Candida albicance. Ann. Rev. Microbiol. 1991, 45, 187–216.
19. Dennerstain G. Pathogenesis and treatment of genital Candidiasis//Aust. Fam. Physician. J. – 1998. – V. 27, N 5. – P. 363–369.
20. Galask R.P., Larsen B., Ohm M.S. Vaginal flora and it is role in disease entities //Clin. Obstet. Gynecol. – 1976. – V. 19, N 1. – P. 61–81.
21. Goldacre M.J., Watt B. Vaginal microbial flora in normal young women //Brit. Med. J. – 1979. – V. 1. – P. 1450–1453.
22. Hernandez-Molina J.M., Losa J., Martinez B.A., Ventosa A. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, fenticonazole and five other antifungal agents clinical isolated of Candida albicans and Candida spp. //Mycopatologia. – 1992. – V. 118, N 1. – P. 15–21.
23. Kubota T. Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis //Dept of Obstetrics and Gynecology, Juntendo Urayasu Hospital, Juntendo Univ, 2 – 1 – 1 Tomioka Urayasusi, Chiba 279-0021. Nippon Ishinkin GakkaiZasshi. – 1998. – V. 39, N 4. – P. 213–218.
24. Larsen B. Vaginal flora in health and disease //Clin. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 36, N 1. – P. 107–121.
25. Magee B.B. et al The genes encoding the secreted aspartyl proteinases of Candida albicans. Infect. Immun.1993, 61, 3240–3243.
26. Mardh P.A. The vaginal ecosystem //Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – V. 165, N. 4. – P. 1163–1168.
27. Mehta A., Talwalkar J., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina //Microecology and Therapy. – 1995. – N. 23. – P. 1–7.
28. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y. et al. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis //Chemotherapy. – 1998. – Vol. 44, N 5. – P. 364–368.
29. Reef S.E., Lewin W.C., McNeil M.M. et al. Treatment options for vulvovaginal Candidiasis //Clinical Infections Dis. – 1995. – V. 20, N 1. – P. 80–90.
30. Sobel J.D. Vulvovaginitis. When Candida becomes a problem //Dermatol. Clin. – 1998. – Vol. 16. – P. 763–768.
31. Zdolsek B., Hellberg D. Vaginal microbiological flora and sexually transmitted diseases in women with recurrent or current vulvovaginal candidiasis //J.Obstetrics and Gynecology. – 1995. – V. 23, N 2. – P. 81–84.

Тактика ведення жінок репродуктивного віку з дисфункцією яєчників на тлі дифузної фіброзно-кістозної мастопатії

Н.О. Данкович, Н.М. Галишич
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Результати проведених досліджень свідчать, що дисфункція яєчників у жінок з дифузною фіброзно-кістозною мастопатією є достатнім актуальним науковим завданням сучасної гінекології. Використання вдосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту дисгормональних порушень, що приводить до зменшення клініко-функціональних проявів патології репродуктивної системи.

Ключові слова: *дисфукція яєчників, дифузна фіброзно-кістозна мастопатія.*

Серед основної патології репродуктивної системи в даний час істотне місце займає дисфункція яєчників (ДЯ) [1–3]. Основними причинами розвитку різних варіантів ДЯ є високий рівень патології пубертатного періоду, значна частота запальних змін органів малого таза, несприятливий вплив екологічних чинників, високий рівень супутньої соматичної захворюваності і ін. [1–3].

У даний час фіброзно-кістозне ушкодження грудних залоз є досить частою патологією, яку діагностують серед жінок репродуктивного віку, а в структурі смертності жінок репродуктивного віку рак грудної залози посідає одне з перших місць [1–3]. Серед широкого спектра причин такої несприятливої ситуації виділяють початкові дисгормональні порушення, які можуть починатися з пубертатного періоду, обтяжений репродуктивний анамнез, медико-соціальні причини і ін. [1–3].

Не зважаючи на значне число наукових публікацій з проблем дисфункції яєчників і фіброзно-кістозного ушкодження грудних залоз окремо, наукові дослідження, що стосуються взаємозв'язку цих двох патологій, практично відсутні, а наявні в даному напрямі поодинокі публікації носять фрагментарний характер. Усе наведене вище свідчить про актуальність наукового завдання, що вивчається.

Метою роботи було підвищення ефективності діагностики та лікування дисфункції яєчників у поєднанні з дифузною фіброзно-кістозною мастопатією (ДФКМ) грудних залоз на підставі вивчення клініко-ехографічних, мамографічних і ендокринологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для з'ясування стану грудних залоз у жінок репродуктивного віку (18–40 років) з ДЯ, а також основних причин цієї патології було проведено обстеження 350 жінок.

Під час опитування жінок, окрім загального і гінекологічного анамнезу (вік менархе, особливості становлення і характер порушення менструального циклу, паритет, результати вагітностей, гінекологічні захворювання), звертали увагу на суб'єктивні ознаки ДФКМ: скарги на біль, нагрубання грудних залоз залежно від фаз менструального циклу, наявність патологічної секреції.

Окрім гінекологічного огляду, проводили огляд грудних залоз, під час якого звертали увагу на ступінь їх розвитку, стан шкірних покривів, соска, ареолярної області, а також оцінювали контури, величину і симетричність грудних залоз.

Пальпацію грудних залоз здійснювали у вертикальному і горизонтальному положенні жінок при піднятих і опущених руках з послідовним дослідженням усіх квадрантів залози від периферії до центру за ходом годинникової стрілки для визначення ділянок ущільнень. Потім проводили пальпацію пахвової області з метою визначення стану регіонарних лімфатичних вузлів. Під час натискання на навколососковий простір виявляли наявність виділень із соска грудної залози.

Усім пацієнткам проводили УЗД грудних залоз, при виявленні патологічних змін – рентгенологічну мамографію, за показаннями – додаткові методи обстеження.

У результаті проведеного обстеження у 201 (57,4%) пацієнтки з ДЯ були діагностовані захворювання грудних залоз.

У дане дослідження включено 153 жінки з ДФКМ, що склало 43,7% від загального числа обстежених жінок з ДЯ. Пацієнтки, в яких у ході обстеження були діагностовані вузлові форми фіброзно-кістозної мастопатії (ФКМ), фіброаденоми, солітарні кісти, внутрішньопротокові папіломи, були направлені для подальшого лікування і спостереження в онколога-мамолога.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що сумарна частота доброякісної патології грудних залоз у пацієнток з ДЯ складає 57,4%, причому в її структурі переважає дифузна форма ФКМ (76,1%) в порівнянні з солітарними кістами (8,5%); інволютивними змінами (7,5%); вузловою формою мастопатії, фіброаденомою (6,5%) і внутрішньопротоковою папіломою (1,4%) жінок.

Поєднання ДЯ і дифузної мастопатії грудних залоз розвивається на тлі високої частоти супутньої генітальної (хронічний сальпінгоофорит – 51,0%; лейоміома матки – 20,3%; ендометріоз – 17,6% і синдром полікістозних яєчників – 11,8%) і екстрагенітальної патології (супутнє ожиріння – 46,4%; вегетосудинна дистонія і гіпертонічна хвороба – 34,0%; захворювання гепатобіліарної системи – 21,6% і патологія щитоподібної залози – 11,8%).

Основними клінічними скаргами пацієнток при поєднанні ДЯ і дифузної мастопатії грудних залоз є порушення менструальної функції у вигляді альго- (65,4%) і олігоменореї (54,2%), а також мастальгія (94,1%), набряклість, нагрубання, збільшення об'єму грудних залоз в передменструальний період (98,0%).

Основні ехографічні і мамографічні зміни грудних залоз при їх дифузній мастопатії на тлі ДЯ характеризуються такими варіантами: переважанням кістозного компо-

нента – 24,2%; фіброзного компонента – 18,9%; залозистого компонента – 22,9% і змішана форма – 34,0% випадків. Частота інформативності рентгеномамографії і УЗД складає 96,1%.

Ендокринологічні зміни при поєднанні ДЯ і дифузної мастопатії грудних залоз носять різний характер:

- гіперпролактинемія у поєднанні зі зниженням рівнів ЛГ, ФСГ, ПГ і Е2 – 41,2%;
- підвищення вмісту ЛГ, пролактину і тестостерону при одночасному зниженні рівнів ФСГ і ПГ – 11,8%;
- гіперандрогенія на тлі зниження вмісту ПГ і незмінених останніх параметрах – 26,1%;
- зміна концентрації ТТГ, ТЗ, Т4 – 31,4% пацієнток, з переважанням підвищення рівня ТТГ (29,4% жінок) і зниження концентрації ТЗ і Т4 (26,8%).

Для ефективного консервативного лікування поєднання ДЯ і ДФКМ слід використовувати диференційований підхід до застосування спрямованої гормональної корекції, а також проводити лікування супутньої генітальної і екстрагенітальної патології.

Ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів склала 72,8% і залежала від форми ДФКМ:

- при переважанні залозистого компонента – 81,6%;
- при переважанні кістозного компонента – 79,4%;
- при змішаному типові – 75,0%;
- при переважанні фіброзного компонента – 55,2%.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що ДЯ у жінок з ДФКМ є достатнім актуальним науковим завданням сучасної гінекології. Використання вдосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту дисгормональних порушень, що призводить до зменшення клініко-функціональних проявів патології репродуктивної системи.

Тактика ведения женщин репродуктивного возраста с дисфункцией яичников на фоне диффузной фиброзно-кистозной мастопатии

Н.А. Данкович, Н.М. Галишич

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что дисфункция яичников у женщин с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией является актуальной научной задачей современной гинекологии. Использование усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту дисгормональных нарушений, что приводит к снижению частоты клинико-функциональных проявлений сочетанной патологии репродуктивной системы.

Ключевые слова: *дисфукция яичников, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия.*

Tactics of conducting women of reproductive age with dysfunction of ovaries against diffusion fibroce-cystes mastopatia.

N.A. Dankovich, N.M. Galishich

Results of the spent researches testify, that dysfunction of ovaries at women with diffusion fibroce-cystes mastopatia is an actual scientific problem of modern gynecology. Use of advanced algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions allows to lower frequency dyshormonal infringements that leads to reduction of frequency of clinical-functional displays complex pathology of reproductive system.

Key words: *dysfunction of ovaries, diffusion fibroce-cystes mastopatia.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Ардус Ф.А., Асриян Я.Б., Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин гинекологическими заболеваниями // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 16. – С. 1064–1068.
2. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. – 2003. – № 1. – С. 4–11.
3. Габуния М.С., Лобова Т.А., Егорова Л.Г. Состояние молочных желез при заместительной гормональной терапии// Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 50–53.

Вікові особливості структурно-функціонального стану тканин пародонта та кісткової тканини у жінок

І.П. Мазур, О.М. Ступницька
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ
Інститут стоматології

З віком тканини пародонта, кісткова системи жінки змінюються. Системні та місцеві чинники впливають на стоматологічне здоров'я та зумовлюють розвиток хвороб пародонта, карієсу та його ускладнень, внаслідок чого зменшується кількість зубів, порушується функція жування. Визначення тих чи інших чинників ризику хвороб пародонта, їх вплив на механізми патогенезу недуги є актуальним для обґрунтування комплексного лікування. У роботі проведено клінічне та експериментальне дослідження структурно-функціонального стану тканини пародонта та кісткової системи в різні вікові періоди життя жінки.
Ключові слова: *пародонт, кісткова система, карієс.*

Актуальність вивчення вікових змін в тканинах пародонта зумовлена збільшенням тривалості життя людей у другій половині XX сторіччя. Якщо у 1900 році середня тривалість життя людей на нашій планеті становила 47 років, то у 1990 році вона була вже 75 років. На межі тисячоліть, у 2000 році, середня тривалість життя становила 77 років [34]. Суттєво зростає частка людей похилого та старечого віку. В Україні збільшується частка жінок, котрим більше 50 років та становить 19,2% від усього населення держави [7]. Разом зі збільшенням тривалості життя все більше вимог висувається до стоматологічного здоров'я [2]. Зубощелепна система забезпечує таку життєво необхідну функцію організму як харчування. Від наявності зубів у людини та їх стану залежить вибір нею продуктів, їх якість, вид та ступінь кулінарного оброблення, що суттєво впливає на забезпечення організму необхідною кількістю білків, вітамінів, макро та мікроелементів. На сьогоднішній день якість життя жінки також пов'язують зі здоров'ям порожнини рота. Найбільше зубів жінки втрачають внаслідок хвороб пародонта. З віком частота захворювань тканин пародонта збільшується, поглиблюється тяжкість їх перебігу, що зумовлено як запальними процесами в тканинах пародонта, так і резорбційно-деструктивними в альвеолярному відростку, та призводить до передчасної втрати зубів [9].

Аналіз наукових джерел засвідчує, що в альвеолярному відростку спостерігаються морфологічні зміни, зумовлені віком. Згідно з дослідженнями C.F. Streckfus [33], проведених у 229 людей віком від 20 до 82 років (середній вік – 48,2 року), було встановлено, що з віком зменшується висота альвеолярного відростка (ВАВ). Аналіз результатів регресійного аналізу продемонстрував, що вік на 41% визначає ступінь втрати ВАВ. Визначено середній показник ступеня втрати ВАВ протягом десяти років життя: у людей із задовільною гігієною цей показник становив 0,38 мм за декаду. Незадовільна гігієна сприяє прискореним темпам втрати ВАВ та становить 0,89 мм за десятиріччя. Показник 0,38 мм за десятиріччя вважається фізіологічним. Загальна кількість втрати ВАВ у людей зі здоровим пародонтом та доброю гігієною за період життя 20–70 років становить 1,9 мм. 12,8 мм збереженої ВАВ є достатнім для утримування зуба протягом життя людини. Прискорені темпи зменшення ВАВ у людей з незадовільною гігієною становлять загрозу для збереження зуба. Отримані результати співпадають з результатами дослідження Soumi та співавторів [32], Rohner та співавторів [30] та Papapanou [28, 29], згідно з якими середній показник ступеня ВАВ становить 0,5–0,7 мм за десятиріччя у здорових людей. Прискорені темпи втрати ВАВ виявлені у людей віком від 30 до 60 років. У людей 60 років та старше темпи втрати ВАВ сповільнені, що може бути також зумовлено втратою зубів цими людьми.

Протягом останніх двох десятиліть проведено багато досліджень з метою виявлення зв'язку між мінеральною щільністю кісткової системи та захворюваннями пародонта. На сьогоднішній день не має єдиної думки серед дослідників щодо наявності зв'язку між захворюваннями пародонта та метаболічними порушеннями кісткової тканини [4, 18, 20, 23]. Це зумовлено різними методиками, які застосовувалися дослідниками для визначення стану тканини пародонта та мінеральною щільністю кісткової тканини скелета, також різним віком обстежених хворих [24]. Разом із тим, слід зауважити, що захворювання пародонта та остеопороз – хронічні захворювання, які розвиваються й прогресують з віком та характеризуються поступовою втратою кісткової маси [21, 22]. Частота й ступінь тяжкості генералізованого пародонтиту збільшується з віком. У той самий час, в Україні, країнах Заходу та в Сполучених Штатах Америки збільшується частка людей похилого та старечого віку, поширеність остеопорозу та остеопенії серед яких найвища [9].

Дослідження Hildebolt та співавтори [21] у 135 жінок віком від 41 до 70 років продемонструвало тісний зв'язок між ступенем клінічної втрати прикріплення тканини пародонта та кількістю втрачених зубів. Разом із тим, не виявлено кореляційного взаємозв'язку ступеня втрати прикріплення та мінеральною щільністю кісткової тканини хребців та стегна. Більш пізніми працями T.K. Pilgram, Hildebolt та співавторів [21, 22] при обстеженні 135 жінок постменопаузального віку, з хорошим станом тканини пародонта та гігієною було встановлено кореляцію між показниками мінеральної щільності кісткової системи (МЩС) та рівнем клінічного прикріплення пародонта, проте вона була статистично не вірогідною ($r=0,06$; $P<0,75$). Разом із тим довготривалі спостереження (протягом 3 років) продемонстрували, що у жінок з високими показниками МЩС темпи втрати висоти альвеолярного відростка (ВАВ) суттєво нижчі, ніж у жінок в низькими показниками МЩС [18].

Слабка кореляція між ступенем втрати клінічного прикріплення ясенного краю та МЩС відзначена Weyant [36] при обстеженні 292 жінок, середній вік яких був 75,5 року. Це дало змогу дослідникам стверджувати, що остеопенія та остеопороз є індикаторами ризику виникнення захворювань пародонта.

Вік-зумовлену втрату кісткової маси спостерігають у жінок на тлі естрогенної недостатності [7, 8]. Перша зміна, що з'являється зі зниженням рівня естрогенів з менопаузою, – це швидке збільшення резорбції кісткової тканини, що зумов-

лює збільшення біохімічних маркерів резорбції кістки, таких, як гідроксипролін сечі [25]. Друга зміна – це сповільнене збільшення формування кістки, що супроводжується збільшенням активності лужної фосфатази в сироватці крові і відбувається через деякий час [8, 26]. Посилення процесів перебудови кісток скелета пояснює швидку втрату кісткової маси, що відбувається тільки після менопаузи. Естрогенна недостатність, спричинена менопаузою, – головна детермінанта втрати кісткової тканини у жінок [7].

Вивчали вплив гіпоестрогенемії на розвиток остеопенії/остеопорозу та стан тканин пародонта [4, 15]. Системний остеопороз, спричинений дефіцитом естрогенів, поширюється на зубощелепну систему, що проявлялося підвищенням показників параклінічних індексів, зменшенням ВАВ та появою вогнищ остеопорозу в тілі нижньої щелепи [8].

Вивчення структурно-функціонального стану пародонта і опорного скелета у жінок у різні вікові періоди залежно від функції яєчників дало можливість визначити зв'язок між розвитком захворювань пародонта та станом кісткової системи опорного скелета у жінок у пре- та постменопаузальний періоди.

Низький пік кісткової маси, сформований в молодому віці, постменопаузальна втрата кісткової тканини і наступна, пов'язана з віком, втрата кістки – головні детермінанти остеопорозу у жінок [7, 8]. Окрім природної менопаузи, естрогенна недостатність може бути результатом хірургічної менопаузи і ендокринних розладів, що зменшують секрецію естрогенів у жінок в пременопаузальному віці [7, 14]. Глюкокортикоїди мають різко виражений негативний ефект щодо метаболізму кісткової тканини, тому хронічне застосування цих агентів значно збільшує ризик остеопорозу [10]. Іншими чинниками, що призводять до втрати кісткової маси, є надмірне споживання алкоголю, як часта причина остеопорозу у чоловіків, надмірне паління цигарок, тривала іммобілізація, низька маса тіла у порівнянні зі зростом, недостатнє харчування і ендокринні розлади, такі, як гіперпаратиреоїдизм і гіпертиреоїдизм [9].

Дефіцит естрогенів спричинює порушення секреції та функції інших гормонів, в тому числі паратиреоїдного, кальцитоніну, кальцитріолу, а також метаболітів вітаміну D, зменшенню абсорбції кальцію. Вивчення впливу естрогенів, які попереджують розсмоктування кісткової тканини, досягають на моделях оваріоектомованих тварин, а також досліджуючи тварин в постменопаузальний період [8].

Мета дослідження – вивчити особливості структурно-функціонального стану тканин пародонта, альвеолярного відростка та кісткової системи у жінок в різні вікові періоди.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань проведено клініко-лабораторні дослідження у 315 хворих, одномоментні епідеміологічні обстеження 921 особи, експериментальні дослідження на 61 білій самиці щура різного віку.

Експериментальні дослідження. Експериментальне дослідження проведено на 61 білій самиці щура двох вікових груп, яких утримували у віварії Інституту геронтології НАМН України. Виконано 2 серії досліджень: серія А – на молодих щурах та серія В – на тваринах літнього віку. Усіх самок утримували в стандартних умовах віварію.

Стан кісткової тканини щурів оцінювали за допомогою макроскопічних, остеометричних, гістологічних, гістоморфометричних, біохімічних, біомеханічних, рентгеноструктурних методів. Вивчали вплив віку, оваріоектомії та остеотропних препаратів на стан зубощелепної системи. Визначали розміри альвеолярного відростка, нижньої щелепи (11 вимірів у різних точках). Біомеханічні характеристики нижньої щелепи визначали за показниками питомої стріли вигину (Y, мкм/Н), межі міцності (d, ГПа), руйнівного моменту (Р, Нмм), модуля пружності (Е, ГПа) та мінімальної роботи руйнування кістки (А, мДж) (В.Г. Ковешников, В.І. Лузін, 2003). Визначали хімічний склад кісткової тканини, вміст органічних та мінеральних речовин та їх співвідношення у хребці щурів. Гістологічну картину кісткової тканини альвеолярного відростка реєстрували за допомогою цифрового мікроскопа «Olympus» 40 зі збільшенням 160 (zoom 160). Мікроморфометричне дослідження структури альвеолярного відростка проводили за допомогою окулярного гвинтового мікрометра МОВ-1-15х ГОСТ 7865–56 і окулярної вимірювальної сітки мікроскопа МБІ-3. Оцінювали такі параметри: загальну товщину альвеолярного відростка на рівні шийки зуба, діаметри остеонів кісткової тканини та їхніх центральних судинних каналів, питому кількість клітин у кістковій тканині альвеолярного відростка на одиницю площі.

Для дослідження ультраструктури мінерального компонента кістки застосовували метод рентгеноструктурного аналізу із застосуванням апарата ДРОН-2,0 з гоніометричною приставкою ГУР-5. На дифрактограмах вивчали структурні особливості кристалів гідроксіапатиту: міжплощинні відстані в кристалах, його розміри за поздовжньою (С) та поперечною (а) осями і форму, ступінь симетрії елементарної комірки за коефіцієнтом *С/а* (Е.П. Подрушняк, А.И. Новохацкий, 1983).

Клініко-лабораторні дослідження. Клінічні дослідження та лікування проводили у 315 хворих на генералізований пародонтит II та III ступеня віком від 20 до 69 років. Серед обстежених було 179 жінок, середній вік яких складав 45,9±2,3 року, та 136 чоловіків, середній вік яких дорівнював 45,9±3,4 року.

Стан тканин пародонта оцінювали на підставі даних анамнезу, стоматологічного та пародонтологічного обстеження за стандартними показниками (М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, 2000).

Для оцінювання ступеня і характеру деструкції альвеолярного відростка використовували рентгенологічні дослідження. Ортопантомографію щелеп проводили за допомогою ортопантомографа (Planmeca PM 2002 EC Proline Panoramic X-ray unit). Прицільні (внутрішньоротові) рентгенограми виконували на дентальному радіовізіографі «Trophy». Для кількісного аналізу ступеня втрати опорноутримувальних тканин пародонта використовували методику рентгеностеометрії.

Для виявлення порушень системного кісткового метаболізму проводили лабораторні дослідження: визначали рівні основних кальційтропних гормонів – паратгормону та кальцитоніну, а також кальцію та біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини. Для оцінювання показників застосовували імуноферментні методи дослідження із використанням стандартних комерційних наборів, розроблених компаніями «Metra Biosystems» (США) та «ELISA» (Данія). Визначали біохімічні маркери кісткового ремоделювання – ЛФк, остеокальцин, С–КТКІТ, дезоксипіридиноліну – в сироватці крові; у сечі визначали вміст креатиніну (P.D. Delmas, 2000).

Мінеральну щільність кісткової тканини вивчали шляхом ультразвукової денситометрії (апарат «Achilles»). Визначали: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ, м/с); широкосмугове ультразвукове ослаблення (ШОУ, дБ/МГц); індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %); Т-критерій – у величинах стандартних відхилень (SD) від пікової кісткової маси; Z-критерій – у величинах стандартних відхилень (SD) від мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) здорової людини тієї самої статі, віку та етнічної групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених клінічних досліджень виявили особливості показників, які характеризують структурно-функціональний стан тканин пародонта в обстежених різних вікових груп жінок.

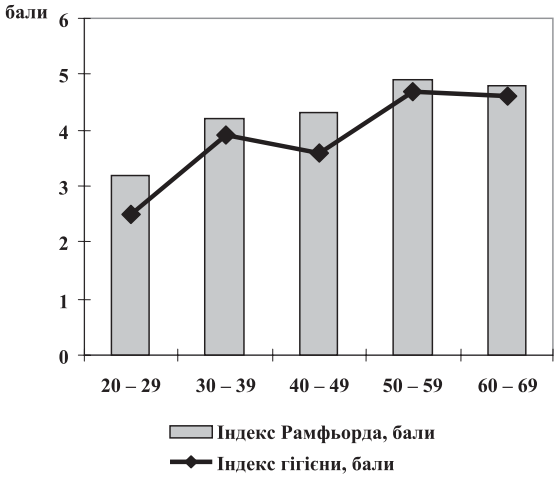
У жінок вікової групи 30–39 років вірогідно вище показник індексу гігієни (3,9±0,4 балу) порівняно з обстеженими 20–29 років (2,5±0,5 балу; P<0,05), відповідно майже вдвічі збільшується показник запалення ясен – індекс ПМА (табл. 1). Вірогідно відрізняються показники, що характеризують запально-дистрофічні процеси в тканинах пародонта – індекс Рамфьорда та пародонтальний індекс. У жінок вікової групи 30–39 років ці показники збільшуються відповідно на 24% та 59%, порівняно з обстеженими 20–29 років. Вірогідне погіршення показників, які характеризують стан тканин пародонта, зумовлено як місцевими факторами – погіршенням гігієни (мал. 1), більшою часткою запальних процесів, так і, можливо, загальними факторами. На цей віковий період у жінок припадає повторна вагітність, періоди лактації.

У віковій групі 40–49 років нами виявлено зменшення запальних процесів у тканинах пародонта, вірогідно нижче індекс ПМА (3,6±0,3 балу), порівняно з віковою групою 30–39 років (P<0,05). Разом із тим спостерігається тенденція до збільшення індексу Рамфьорда та пародонтального індексу. Погіршення перебігу дистрофічно-деструктивних процесів в тканинах пародонта в жінок цієї вікової групи зумовлено не тільки місцевими факторами, а й загальними (повторна вагітність, періоди лактації), що впливають на структуру альвеолярних відростків.

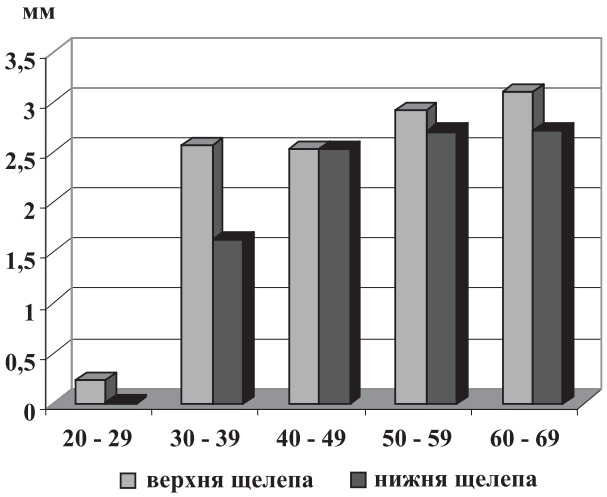
Вірогідне погіршення стану тканин пародонта виявлено в жінок вікової групи 50–59 років. Зростає гігієнічний індекс та інтенсивність запальних процесів, за індексом ПМА (29,6±3,3 балу), на 24 % порівняно з віковою групою 40–49 років (21,8±2,6 балу; P<0,05). Вірогідне збільшення індексу Рамфьорда (4,9±0,3 балу) та пародонтального індексу (2,05±0,3 балу) майже на 20% виявлено у жінок старших за 50 років, порівняно з сорокарічними (4,3±0,2 балу та 1,61±0,29 балу відповідно; P<0,05). Зростання цих індексів свідчить про активізацію деструктивних процесів в альвеолярному відростку в жінок постменопаузального періоду.

У жінок вікової групи 60–69 років нами констатовано тенденцію до зменшення показників, що характеризують структурно-функціональний стан тканин пародонта. Це зумовлено тим, що з групи дослідження виключалися хворі, які втратили зуби внаслідок запально-деструктивних процесів в тканинах пародонта та користувались частковими та повними знімними протезами.

Проведене дослідження продемонструвало неоднакову активність запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта в жінок у різні вікові періоди.



Мал. 1. Зв'язок між показниками індексу Рамфьорда та гігієнічним станом порожнини рота в жінок різного віку



Мал. 2. Ступінь втрати ВАВ на верхній та нижній щелепі в жінок різного віку

Найбільш критичними періодами для тканин пародонта в жінок були вікові діапазони 30–39 років та 50–59 років. Виявлено більш високі темпи зростання запальних та деструктивних процесів у тканинах пародонта в ці вікові періоди життя жінки.

Вивчали темпи втрати ВАВ за результатами рентгенстеометрії. Проаналізовано та розраховано ВАВ з урахуван-

Таблиця 1

Структурно-функціональний стан тканин пародонта в жінок різного віку, згідно з показниками параклінічних індексів, M±m

Вік, роки	Індекс гігієни, бали	ПМА, %	Пародонтальний індекс, бали	Індекс Рамфьорда, бали
20-29	2,5±0,5	15,5±0,9	0,53±0,11	3,2±0,2
30-39	3,9±0,4 [a]	31,6±5,5 [a]	1,31±0,45 [a]	4,2±0,3 [a]
40-49	3,6±0,3	21,8±2,6	1,61±0,29	4,3±0,2
50-59	4,7±0,3[b]	29,6±3,3 [b]	2,05±0,28 [b]	4,9±0,3 [b]
60-69	4,6±0,3	25,5±2,9	1,98±0,31	4,8±0,2

Примітки: a – P<0,05 порівняно з показниками в групі 20–29 років; b – P<0,05 порівняно з показниками в групі 40–49 років.

ням коефіцієнта дисторсії на 182 ортопантомограмах. Визначали відстань від емалево-цементної межі до вершин міжзубних кісткових перетинок у 12 точках: на дистальній поверхні 16, 14, 11, 21, 24, 26, 36, 34, 31, 41, 44, 46 зубів. Результати дослідження свідчать, що з віком зменшується ВАВ у жінок. Прискорені темпи втрати спостерігали в жінок у віковій групі 30–39 років (2,09±0,78 мм проти 0,13±0,63 мм – у двадцятирічних). Середній показник втрати ВАВ у обстежених жінок 20–69 років складав 2,78±0,17 мм.

Вивчали активність процесів резорбції на верхній та нижніх щелепах. Слід очікувати, що однакові умови гігієни в людини будуть сприяти рівномірній деструкції альвеолярного відростка на нижній та верхній щелепах. У той же час, альвеолярний відросток верхньої щелепи складається переважно із губчастої кісткової тканини, а нижньої щелепи – з компактної та губчастої, то ступінь резорбції міжзубної перетинки альвеолярного відростка зумовлений активністю метаболізму кісткової тканини в цілому. Губчаста кісткова тканина більш активно реагує на зміни системного кісткового метаболізму – дисбаланс основних кальційтропних гормонів, рівень кальцію в крові. Отримані результати свідчать, що більш активна ступінь деструкції альвеолярного відростка відбувається на верхній щелепі, як у жінок, так і в чоловіків. Темпи втрати ВАВ верхньої щелепи найбільш високі в жінок у вікових групах 30–39 50–59 років (мал. 2).

Таким чином, результати досліджень свідчать, що з віком погіршуються показники структурно-функціонального стану тканин пародонта. У процесі дослідження виявлено різну активність запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта жінок різного віку. Найкритичнішими для тканин пародонта у жінок були періоди 30–39 та 50–59 років. Помічено вищі темпи запальних та деструктивних процесів у тканинах пародонта в зазначені вікові періоди життя жінки. Вірогідне збільшення ПІ виявлено у жінок 30–39 років. Він складав 1,31±0,45 балу проти 0,53±0,11 балу (P<0,01) у двадцятирічних жінок. Вірогідне погіршення показників, які характеризують стан тканин пародонта, зумовлено як місцевими чинниками (погіршення гігієни, більша частота запальних процесів), так і загальними. У віковій групі 50–59 років зареєстровано збільшення ПІ до 2,05±0,28 балу порівняно з даними у сорокарічних жінок, у яких цей показник складав 1,61±0,29 балу (P<0,05). Разом із тим виявлено зменшення індексу ПМА, що свідчить про зменшення запальних процесів у тканинах пародонта. Погіршення перебігу дистрофічно-деструктивних процесів у тканинах пародонта у жінок цієї вікової групи може бути зумовлено не тільки місцевими чинниками, а й впливом системних, таких, як прискорене ремоделювання кісткової тканини з подальшою втратою її мінеральної щільності.

Кісткова тканини протягом життя людини змінюється: зменшується її мінеральна щільність, погіршуються біомеханічні характеристики, що в цілому призводить до розвитку остеопорозу, підвищеної крихкості кісток у людей похилого віку [6, 13–15].

Структурно-функціональний стан кісткової тканини визначається її щільністю, а також активністю перебігу метаболічних процесів. Для оцінювання структурно-функціонального стану кісткової тканини, діагностики метаболічних остеопатій, аналізу ефективності остеотропного лікування найбільш широко застосовують метод ультразвукової денситометрії. Визначення щільності кісткової тканини – метод кількісного аналізу стану кісток, який дозволяє визначити кількість кісткової тканини на одиницю об'єму. Застосовують методи ультразвукової ехоостеометрії, ультразвукової остеоденситометрії, одно- та двухфотонної абсорбціометрії, які дають змогу визначити стан неорганічного компонента кістки – мінеральну насиченість та щільність кісткової тканини.

Результати власних досліджень свідчать про зменшення показників, які характеризують структурно-функціональний стан кісткової тканини з віком у жінок. Виявлені вірогідне зменшення показника широкосмугового ультразвукового ослаблення (110±3 дБ/МГц) у жінок 30–39 років порівняно з двадцятирічними (124±3 дБ/МГц; P<0,05), що свідчить про погіршення якості трабекулярної кістки. У жінок старших 50 років виявлено вірогідне зменшення індексу міцності (84,7±3,6%), прискорені темпи втрати кісткової тканини, порівняно з сорокарічними жінками (94,2±1,9%; P<0,05).

У жінок вікової групи 60–69 років вірогідно зменшуються показники широкосмугового ультразвукового ослаблення (100±2 дБ/МГц) та індексу міцності (73,5±2,4%), що свідчить про подальше прогресування рарефікації кісткової тканини (табл. 2).

Отже, ультразвукові характеристики кісткової тканини істотно змінюються з віком: погіршується якість трабекулярної кістки, її еластичність, мінеральна щільність. У жінок такі відхилення спостерігаються вже у віковій групі 40–49 років та 50–59, у подальшому прогресують і сягають найгірших показників у вікових групах 60–69 років.

Таким чином, з віком зменшується мінеральна щільність кісткової тканини. Проведені дослідження продемонстрували, що темпи втрати мінеральної щільності у жінок до 50 років становлять 3–4% за десятиріччя. Після настання менопаузи темпи втрати мінеральної щільності кісткової тканини прискорені та становили 10–13% за десятиріччя. Прискорені темпи втрати мінеральної щільності у жінок з віком є фактором ризику розвитку остеопорозу, що і підтверджено багатьма дослідженнями.

Разом із тим, у різних людей темпи вік-зумовленої втрати мінеральної щільності кісткової тканини відбуваються по різному: відповідно до вікової норми, прискорені або сповільнені. На темпи втрати кісткової маси впливають генетичні детермінанти, харчування, порушення гормонального гомеостазу – кальційтропних і статевих гормонів, соматичні захворювання, вживання фармакологічних препаратів та інші чинники [9, 14]. У людей похилого та старечого віку мінеральна щільність кісткової тканини може досягати остеопенії або остеопорозу. На вік-зумовлене зниження мінеральної щільності кісткової тканини скелета впливає пік кісткової маси, досягнутий у молодому віці, та темпи втрати кісткової маси

Функціональний стан кісткової системи вивчають за динамікою основних гормонів, які регулюють білково-мінеральний обмін, біохімічних маркерів кісткового метаболізму та спеціальних гістоморфометричних досліджень [6].

Для визначення метаболізму кісткової тканини використовують біохімічні маркери кісткового ремоделювання. Остеокальцин та кістковий ізофермент лужної фосфатази

Таблиця 2

Вікова характеристика структурно-функціонального стану кісткової тканини за даними ультразвукової денситометрії в жіночого населення України, M±m

Вік, роки	ШПУ, м/с	ШОУ, дБ/МГц	ІМ, %
20-29	1583±6	124±3	101,0±4,2
30-39	1580±5	110±3	97,7±3,1
40-49	1574±4[a]	109±1 [a]	94,2±1,9 [a]
50-59	1551±4 [b]	103±2 [b]	84,7±3,6 [b]
60-69	1516±7	100±2	73,5±2,4

Примітки: a – P<0,05 порівняно з показниками групи хворих 20–29 років;
b – P<0,05 порівняно з показниками групи хворих 40–49 років.

віддзеркалюють активність процесів кісткоутворення [6]. Переважна більшість досліджень свідчить про посилення процесів кісткоутворення у жінок з віком, результати інших досліджень не виявили істотних вікових змін в цих показниках [17, 19]. Маркери резорбції кісткової тканини – гідроксипролін, дезоксипіридинолін, мають тенденцію підвищуватися з віком у чоловіків та істотно підвищуються у жінок [14]. Отримані результати досліджень дали підстави вченим стверджувати, що з настанням менопаузи у жінок посилюється метаболізм кісткової тканин, але скільки триває цей високий рівень і як змінюється не встановлено [15].

На активність метаболізму кісткової тканини впливають основні кальційтропні гормони, а саме паратгормон, кальцитонін і альфакальцидол. З віком збільшується секреція паратгормону. Суттєве підвищення вмісту паратгормону спостерігається у жінок з настанням менопаузи, що зумовлює посилення резорбції кісткової тканини [7]. Підвищення рівня секреції паратиреоїдного гормону у людей похилого віку викликано гіпокаціємією, що зумовлено недостатнім вживанням кальцію з продуктами харчування та низьким засвоєнням кальцію організмом людини – мальабсорбцією [14]. Однією з причин зниженої абсорбції кальцію в кишечнику людини є зменшення синтезу альфакальцидолу, який суттєво впливає на білок – кальбіндін, що відповідає за транспорт кальцію з кишечнику до кров'яного русла. На сьогоднішній день не має єдиної думки у вчених про вплив вікового чинника на секрецію кальцитоніну щитоподібною залозою. Більшість вчених свідчить про зниження рівня кальцитоніну з віком. Інші дослідники зазначили взаємозв'язок зниження секреції кальцитоніну у жінок з настанням менопаузи, оскільки естрогени стимулюють секрецію кальцитоніну [14].

Рівень загального кальцію та іонізованого кальцію в сироватці крові має тенденцію до зниження. Разом із тим, у жінок з настанням менопаузи дещо збільшується рівень загального кальцію в сироватці крові, що пов'язано з підвищенням швидкості метаболізму кісткової тканини [14, 15].

Проведені дослідження особливості метаболізму кісткової тканини у людей різного віку за результатами лабораторних досліджень стоматологічних пацієнтів.

Лабораторні дослідження включали визначення рівня паратгормону, кальцитоніну, кальцію, біохімічних маркерів кісткового ремоделювання. Активність процесів резорбції кісткової тканини оцінювали за маркерами резорбції кісткової тканини в сироватці крові: С-термінальним телопептидом колагену I типу, дезоксипіридиноліном (з визначенням креатинину в сечі). Про активність формування скелета судили за маркерами формування кісткової тканини – кістковий ізофермент лужної фосфатази та остеокальцин.

Виявлені вікові особливості метаболізму кісткової тканини в жінок. Вірогідне збільшення паратгормону відзначено в жінок у віці 50–59 років (55,38±3,23 пг/мл проти 45,49±2,1 пг/мл у сорокарічних; $P<0,05$). Тенденція до підвищення паратиреоїдного гормону в жінок у постменопаузальний період зумовлена різким зменшенням рівня естрогенів.

З віком зменшується рівень кальцитоніну в жінок. Вірогідне зменшення рівня кальцитоніну спостерігали в жінок вікової групи 40–49 років (1,02±0,43 пг/мл) порівняно з тридцятирічними жінками (2,2±0,67 пг/мл; $P<0,05$).

Суттєвих коливань показника рівня кальцію в жінок різного віку нами не виявлено, лише констатовано незначну тенденцію до зменшення цього показника. Збільшення показника паратгормону в жінок після 50 років зумовлює прискорення резорбції кісткової тканини, вихід кальцію в позаклітинну рідину з подальшим підвищенням рівня кальцію в крові. Кальцитонін пригнічує розсмоктування кісткової тканини, гальмує функцію остеокластів та сприяє інкорпорації кальцію в кістках. Проведене дослідження продемонструвало дисбаланс основних гормонів, регулюючих гомеостаз кальцію, превалювання виділення паратиреоїдного гормону та недостатній синтез кальцитоніну. Підвищення показників маркерів розсмоктування кісткової тканини у тридцятирічних жінок (8,16±0,62 нмоль та 0,39±0,05 нг/мл порівняно з віковою групою 20–29 років (4,56±1,11 нмоль та 0,21±0,09 нг/мл відповідно; $P<0,05$), відсутність вірогідних відмінностей в показниках формування кісткової тканини, свідчить про перевагу процесів резорбції над кісткоутворенням. У п'ятдесятирічних жінок виявлено вірогідне зростання показників дезоксипіридиноліну (11,56±0,96 нмоль) і С-кінцевого телопептиду колагену I типу (0,61±0,05 нг/мл) та рівня остеокальцину і кісткового ізоферменту лужної фосфатази, що свідчить про підвищення темпів ремоделювання кісткової тканини в жінок у постменопаузальний період.

Разом с тим, показник дезоксипіридиноліну збільшився на 25%, показник С-термінальниго телопептиду колагену I типу – на 45%, а тести, які характеризують утворення кісткової тканини, збільшились лише на 16%. Невідповідність показників розсмоктування кісткової тканини її утворенню свідчить про розбалансування процесів ремоделювання та активізацію резорбції кістяка в жінок в постменопаузальному періоді.

Таким чином, проведене дослідження свідчить, що з віком змінюється гомеостаз гормонів, які регулюють білково-мінеральний обмін у кістковій тканині, що спричинює дисбаланс процесів ремоделювання. У жінок вікової групи 30–39 років, на тлі вірогідного зменшення продукції кальцитоніну, який пригнічує резорбцію, спостерігаються посилення розсмоктування кісток, суттєві порушення метаболізму кісткової тканини. Такі зміни метаболізму кісткової тканини негативно впливають на її якісні та біомеханічні характеристики.

У віковій групі 50–59 років на тлі суттєвого підвищення рівня паратгормону, спостерігається посилення темпів ремоделювання кісткової тканини. Разом з тим, темпи деструкції кісткової тканини вірогідно вищі порівняно з утворенням нової кісткової тканини.

Вік-зумовлені зміни тканин пародонта у щурів (експериментальне дослідження)

Вивчали вплив віку на структурно-функціональну організацію зубощелепної системи у щурів різних вікових груп. За результатами рентгеноструктурного аналізу з віком збільшуються розміри кристалів гідроксіапатиту (42,34±1,43 проти 40,97±1,03 нМ – у щурів молодого віку), їхня концентрація в мінеральному компоненті, що зумовлює зменшення метаболічної активності кісткової тканини, погіршення буферних іонообмінних процесів. З віком зростає ступінь асиметрії кристалітів, погіршуються їхні ковалентні зв'язки з колагеновими волокнами, що негативно впливає на функціональні властивості кісткової тканини. Результати гістологічних та гістоморфометричних досліджень продемонстрували, що з віком змінюється гістоархітектоніка кісткової тканини, збільшується її щільність, зменшується кількість судинних каналів, розміри остеонів.

З віком істотно змінюється хімічний склад кісткової тканини, підвищується частка мінеральних речовин у сухому залишку (48,8% проти 43,1% у молодих щурів). Зменшується межа міцності кісткової тканини у літніх тварин (374,94±27,99 ГПа проти 407,44±17,97 ГПа у щурів молодого віку), що зумовлено зменшенням пружності кісткової тканини (модуль пружності у щурів літнього віку дорівню-

вав 16,32±1,5 ГПа проти 21,23±1,2 ГПа у щурів молодого віку; P<0,01).

Зниження біомеханічних характеристик нижньої щелепи з віком спричинює адаптаційну реакцію, яка спрямована на збереження цілісності щелепи як конструкції шляхом збільшення об'єму кістки. Результати біомеханічних досліджень показали, що з віком робота з руйнування нижньої щелепи збільшується та складає – 75,24±2,28 мДж у літніх щурів проти 70,66±3,09 мДж у молодих.

Результати остеометрії та гістоморфометрії продемонстрували зміни структурної організації альвеолярного відростка та тіла нижньої щелепи. З віком зростає висота тіла нижньої щелепи (4,93±0,07 мм проти 4,63±0,09 мм у щурів молодого віку; P<0,05), змінюються параметри альвеолярного відростка: збільшується його висота (2,25±0,07 мм проти 1,56±0,03 мм у щурів молодого віку; P<0,05) та товщина пришийкової зони молярів (302,19±1,02 мкм проти 262,22±1,62 мкм у щурів молодого віку; P<0,05). Погіршення ультраструктурних, біомеханічних характеристик нижньої щелепи з віком зумовлює адаптаційну реакцію кісткової тканини, яка спрямована на відповідність структури опорно-утримувального апарата зубів до функціонального навантаження під час жування.

Вивчали вплив віку на структурно-функціональну організацію зубощелепної системи у щурів різних вікових груп. За результатами рентгеноструктурного аналізу з віком збільшуються розміри кристалів гідроксіапатиту (42,34±1,43 проти 40,97±1,03 нМ – у щурів молодого віку), їхня концентрація в мінеральному компоненті, що зумовлює зменшення метаболічної активності кісткової тканини, погіршення буферних іонообмінних процесів. З віком зростає ступінь асиметрії кристалітів, погіршуються їхні ковалентні зв'язки з колагеновими волокнами, що негативно впливає на функціональні властивості кісткової тканини. Результати гістологічних та гістоморфометричних досліджень продемонстрували, що з віком змінюється гістоархітектоніка кісткової тканини, збільшується її щільність, зменшується кількість судинних каналів, розміри остеонів.

З віком істотно змінюється хімічний склад кісткової тканини, підвищується частка мінеральних речовин у сухому залишку (48,8% проти 43,1% у молодих щурів). Зменшується межа міцності кісткової тканини у літніх тварин (374,94±27,99 ГПа проти 407,44±17,97 ГПа у щурів молодого віку), що зумовлено зменшенням пружності кісткової тканини (модуль пружності у щурів літнього віку дорівнював 16,32±1,5 ГПа проти 21,23±1,2 ГПа у щурів молодого віку; P<0,01).

Зниження біомеханічних характеристик нижньої щелепи з віком спричинює адаптаційну реакцію, яка спрямована на збереження цілісності щелепи як конструкції шляхом збільшення об'єму кістки. Результати біомеханічних досліджень свідчать, що з віком робота з руйнування нижньої щелепи збільшується та складає 75,24±2,28 мДж у літніх щурів проти 70,66±3,09 мДж у молодих.

Результати остеометрії та гістоморфометрії продемонстрували зміни структурної організації альвеолярного відростка та тіла нижньої щелепи. З віком зростає висота тіла нижньої щелепи (4,93±0,07 мм проти 4,63±0,09 мм у щурів молодого віку; P<0,05), змінюються параметри альвеолярного відростка: збільшується його висота (2,25±0,07 мм проти 1,56±0,03 мм у щурів молодого віку; P<0,05) та товщина пришийкової зони молярів (302,19±1,02 мкм проти 262,22±1,62 мкм у щурів молодого віку; P<0,05). Погіршення ультраструктурних, біомеханічних характеристик нижньої щелепи з віком зумовлює адаптаційну реакцію кісткової тканини, яка спрямована на відповідність структури опорно-утримувального апарата зубів до функціонального навантаження під час жування.

Результати проведених нами експериментальних досліджень свідчать, що з віком змінюється ультраструктура кісткової тканини: збільшуються розміри кристалітів гідроксіапатиту (42,34±1,43 проти 40,97±1,03 нМ – у щурів молодого віку; P<0,05), ступінь їх асиметрії, погіршуються їх ковалентні зв'язки з колагеновими волокнами, що спричинює зниження активності метаболічних процесів. Разом із тим, згідно з результатами гістологічного дослідження, зменшуються розміри кровоносних судин та їх кількість на одиницю площі кісткової тканини. Погіршення кровопостачання кістки зумовлено зменшенням метаболічної активності кісткової тканини з віком та встановленням певного рівня відповідності кровоносної системи до трофічних процесів, що відбуваються в кістці.

Унаслідок зниженого кровопостачання в щурів літнього віку зменшується еластичність кісткової тканини, що складала 16,32±1,5 ГПа проти 21,23±1,2 ГПа – у молодих щурів (P<0,01), зменшується межа міцності кісткової тканини у літніх тварин 374,94±27,99 ГПа проти 407,44±17,97 ГПа – у щурів молодого віку (P<0,01).

Про посилення склеротичних процесів свідчать також результати біохімічного дослідження. Суттєво змінюється хімічний склад кісткової тканини, підвищується частка мінеральних речовин в сухому залишку, що свідчить про збільшення мінеральної насиченості кісткової тканини та ступеня її мінералізації. Зменшення метаболічної активності кісткової тканини з віком супроводжується системними ультраструктурними змінами та регіональним зменшенням кровопостачання, негативно впливає на якісні характеристики. Невідповідність структури кістки, її біохімічних характеристик функціональному навантаженню спричинює розвиток адаптаційної реакції, яка спрямована на зміну об'єму кістки та збереження цілісності щелепи як конструкції. Якщо функціональне навантаження не перевищує адаптаційні можливості, то зміни в кістковій тканині здійснюються шляхом фізіологічної перебудови та характеризуються потовщенням кісткових перетинок, звуженням кістково-мозкових комірок, збільшенням кісткової маси в одиниці об'єму (робоча гіпертрофія). Результати остеометричних та гістоморфометричних даних свідчать, що з віком збільшується висота тіла щелепи, змінюються параметри альвеолярного відростка: збільшується його висота та товщина в пришийковій зоні молярів. Унаслідок збільшення об'єму, висоти альвеолярного відростка та щелеп, підвищується показник роботи з руйнування кістки (75,24±2,28 мДж у літніх щурів проти 70,66±3,09 мДж у молодих; P<0,05). Структурна організація опорно-утримувального апарата зуба адаптується до функціонального навантаження при жуванні. Разом із тим, функціональне навантаження може перевищувати адаптаційні можливості і межу міцності кісткової тканини та спричинювати функціональне перевантаження з розвитком патологічної перебудови кістки – репаративної реакції. Під впливом функціонального навантаження складається циркуляторно-метаболічна відповідність, відбувається фізіологічна перебудова кісткової тканини – адаптаційна реакція, яка спрямована на забезпечення відповідності структурно-функціональної організації кістки до функціонального навантаження та підвищення опороздатності зубощелепного апарата, як конструкції.

Таким чином, результатами клінічних досліджень доведено, що у жінок з віком поглиблюється тяжкість перебігу хвороб пародонта, яке зумовлено в молодому віці запальними процесами як результат незадовільної гігієни. У віковій групі 30 – 39 та 50 – 59 років прискорені темпи втрати висоти альвеолярного відростка зумовлені порушенням процесів ремоделювання кісткової тканини. У ці вікові періоди життя

жінки посилюються системні порушення метаболізму кісткової тканини, спостерігається розбалансування експресії основних кальційтропних гормонів. Результатами експериментальних досліджень було виявлено, що з віком погіршуються ультраструктурна організація кісткової тканини, біомеханічні характеристики. Разом із тим, спостерігаються компенсаторні механізми кісткової тканини, спрямовані по збільшення об'єму кісткової тканини – висоти альвеолярного відростка та тіла щелепи. Зниження висоти альвеолярного відростка у жінок з віком є патологічним процесом, що зумовлений не тільки місцевими чинниками (мікробний фактор), а й системними – розбалансуванням процесів ремоделювання кісткової тканини, системним посиленням процесів резорбції та пригніченням кістко утворенням. Все це свідчить про необхідність застосування системної остеотропної терапії в комплексному лікування хвороб пародонта.

ВИСНОВКИ

1. Поглиблення запально-деструктивних процесів, прискорені темпи зниження висоти альвеолярного відростка виявлено у тридцятирічних і п'ятдесятирічних жінок. Середній показник втрати ВАВ у обстежених жінок 20–69 років складав 2,78±0,17 мм.

2. З віком зменшується мінеральна щільність кісткової тканини. Темпи втрати мінеральної щільності вищі у жінок, та за період життя 20 – 69 років становили майже 27% згідно з показником індексу міцності. Темпи втрати мінеральної щільності кісткової тканини у жінок до 50 років становлять 3 – 4% за десятиріччя. Після настання менопаузи темпи втрати мінеральної щільності кісткової тканини прискорені та становили 10 – 13% за десятиріччя. Прискорені темпи втрати мінеральної щільності у жінок з віком є фактором ризику розвитку остеопорозу.

3. З віком змінюється гомеостаз основних кальційтропних гормонів: підвищується рівень паратгормону та зменшується секреція кальцитоніну, що негативно впливає на метаболізм кісток скелета і є чинником ризику прискорення процесів резорбції кісткової тканини. На стан тканин пародонта впливає порушення системного метаболізму кісткової тканини: розбалансування процесів ремоделювання кісткової тканини виявлено у жінок віком 30–39 та 50–59 років.

4. Експериментальними дослідженнями встановлено, що з віком змінюється ультраструктурні показники кісткової тканини: збільшуються розміри кристалів гідроксіапатиту, змінюється їх форма, що суттєво погіршує іонообмінні процеси в кістковій тканині та зв'язки з молекулами колагену I типу – органічним матриксом і негативно впливає на біомеханічні показники кісткової тканини.

5. З віком погіршуються біомеханічні (зменшується межа міцності до 374,94±27,99 ГПа проти 407,44±17,97 ГПа у молодих щурів; P<0,01 та модуль пружності 16,3±1,5 ГПа проти 21,2±1,2 ГПа у щурів молодого віку; P<0,01) характеристики кісткової тканини альвеолярного відростка й нижньої щелепи та посилюються адаптаційні процеси в зубощелепній системі, спрямовані на підвищення опороздатності тканин пародонта та щелеп (підвищується робота з руйнування кістки – 75,24±2,28 мДж проти 70,66±3,09 у молодих) шляхом збільшення об'єму кісткової тканини.

6. Експериментальними дослідженнями доведено збільшення товщини та висоти альвеолярного відростка у щурів без моделювання пародонтиту. Клінічними дослідженнями встановлено зменшення висоти альвеолярного відростка з віком. Це свідчить, що зменшення висоти альвеляного відростка з віком є патологічний запально-деструктивний процес, пов'язаний із хворобами пародонта, і не є кумулятивним результатом дії вікового чинника та хвороби.

Age features of structural and functional condition of periodontal tissues and bone in women

I.P. Mazur, A. Stupnyts'kyy

Periodontium tissues, skeletal systems are changing while aging. Systemic and local agents influence on stomatological health and cause the development of periodontium disease, caries and its complications which result in teeth number reduce and mastication disorder. Detecting different risk agents for periodontium disease, their influence on disease pathogenesis is actual when substantiating a complex treatment. There has been carried out clinical and experimental investigation of structural and functional state of periodontium tissues and skeletal system of a woman in different age periods. The results are described in the research.

Keywords: *periodontal and bone system cavities.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Бруско А.Т., Гайко Г.В. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение. – Луганск: Луганский государственный мед. университет, 2005. – 212 с.
2. Леонтьев В.К. Здоровые зубы и качество жизни // Стоматология – 2000. – № 5. – С. 10–13.
3. Мазур И.П., Макаренко В.Н. Возраст-обусловленные рентгеноморфометрические изменения нижней челюсти у женщин с генерализованным пародонтитом (клинико-рентгенологическое исследование). // Современная стоматология. – 2007. – Т. 40, № 4. – С. 56–60.
4. Мазур І.П. Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань пародонта при порушенні системного кісткового метаболізму та їх корекція. //Дис. на здобуття наукового ступеня докт. мед наук. – Одеса, 2006, 339 с.
5. Макаренко В.М. Особливості лікування генералізованого пародонтиту у жінок зі структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. – К. 2009, 18 с.
6. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение /Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 648 с.
7. Поворознюк В.В. Возрастные аспекты структурно– функционального состояния костной ткани населения Украины // Остеопороз и остеопатии – 2000.– № 1.– С. 15–22.
8. Поворознюк В.В., Григор'ева Н.В. Менопауза та остеопороз. – К., 2002. – 356 с.
9. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. – К., 2003. – 446 с.
10. Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю. Глюкортикоїд – індукований остеопороз. – К.: ТМК, 2000. – С. 126.
11. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 216 с.
12. Подрушняк Е.П., Новохацкий А.И. Ультраструктура минерального компонента и прочность костной ткани позвонков у людей различного возраста // Ортопед. травматол. – 1983. – N8. – С. 15–18.
13. Ревелл П.А. Патология кости: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – 386 с.
14. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Пер. с англ. М. – СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. – 560 с.
15. Франке Ю. Рунге Г. Остеопороз: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.
16. Arlot M.E., Delmas P.D. Chappard D. Meumier P.J. Trabecular and endocortical bone remodeling in postmenopausal osteoporosis comparison with normal postmenopausal women. //Osteoporosis Ind. – 1990. – 1. – P. 41–49.
17. Boonen S., Aersens J., Broos P. et al. Age–related bone loss and senile osteoporosis: Evidence for both secondary hyperparatircoidism and skeletal growth factor deficiency in the elderly // Aging Clin. Exp. Res. – 1996. – 7. – P. 414–422.
18. Carranza's Clinical Periodontolgy. – 9th ed./ [edited by] M.G. Newman, H.H. Takei, F.A. Carranza. – 2002. – 1033 p.
19. Eriksen E.F., Hodgson S.F., Eastell R. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis quantitative assessment of rates of formation, resorption and bone loss at tissue and cellular levels. // J. Bone Mineral Res. – 1990. – 5. – P. 311–319.
20. Geurs N.C., Lewis C.E., Jeffcoat M.K. Osteoporosis and periodontal disease progression //Periodontology 2000. – 2003. – 32. – P. 105–110 .
21. Hildebolt C.F., Pilgram T.K., Dotson M., Armamento-Villareal R., Hauser J., Cohen S., Civitelli R. Estrogen and/or Calcium Plus

Vitamin D Increase Mandibular Bone Mass. // Journal of Periodontology. – 2004. – 75 (6). – P. 811–816.
22. Hildebolt C.F., Pilgram T.K., Dotson M., Yokoyama-Crothers N., Muckerman J., Hauser J, Cohen S, Kardaris E, Vannier M.W., Hanes P, Shrout M.K, Civitelli R. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. // J. Periodontal. Res. – 1997. – 32. – P. 619–625.
23. Klemetti E. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality / E. Klemetti, S. Kolmakov // Dentomaxillofac Radiol. – 1997. – № 26. – P. 22–25.
24. Klemetti E. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group / E. Klemetti, S. Kolmakov, H. Kroger // Scand J Dent Res. – 1994. – № 102. – P. 68–72.
25. Mosekilde L. Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure: biochemical concequences. //Bone. 1989. – 10. – 425–432.
26. Orwoll E.S., Meier D.E. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyreoid hormone in normal men with ageing to the development of senile osteopenia. // J. Clin. Endocrinology Metab. – 1986. – 63. – 1262–1269.
27. Orwoll E.S., Oviat S.K. et al. the rate of bone mineral loss and the effect of calcium and cholecalciferol supplementation. //Ann. Inter.Med. – 1190. – 112. – P. 29–34.
28. Papapanou P.N, Lindhe J, Sterrett J.D, Eneroth L. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. //J. Clin. Periodontol. – 1991. – 18. – P. 611–615.
29. Papapanou PN, Wennstrцm JL, Grцndahl K: A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. //J. Clin. Peridontol. – 1989. – 16. – P. 403–411.
30. Rohner F., Cimasoni G., Vuagnat P. Longitudinal radiographic study on the rate of alveolar bone loss in patients of a dental school. //J. Clin. Periodontol. – 1983. – 10. – P. 643–651.
31. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A: Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. //J. Periodontol. – 1959. – 30. – P. 7–16.
32. Soumi J.D., West T.D., Chang J.J., McClendon B.J. The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of periodontal disease in adults. Radiographic findings.//J. Peridontol. – 1971. – 42. – P. 562–564.
33. Streckfus C.F, Douglas E. Parsell Jeffrey E. Streckfus Whitney Pennington Roger B. Johnson Relationship between Oral Alveolar Bone Loss and Aging among African-American and Caucasian Individuals. //Gerontology. – 1999. – 45. – P. 110–114.
34. U.S. National Center for Health Statistics, Centers of Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services (1996) NHANES III Reference manuals and reports, Publication 7– 0724(8/97). Hyattsville, MD: NCHS CD-ROM.
35. US Department of Commerce, Bureau of the Census: Report, Jan. 29, 1998. Available at http: //www. census.gov.
36. Weyant R.J., Pearlstein M.E., Churak A.P., Forrest K., Famili P., Cauley J.A. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. // J. Periodontol. – 1999. – 70. – P. 982–991.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СТРЕСС У ДЕВОЧЕК В МЛАДЕНЧЕСТВЕ ВЕДЕТ К ПОВЫШЕННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ В ЮНОСТИ

Неблагоприятные психологические условия в семье, когда мать нервничает и не справляется со своими обязанностями, приводят к повышенной тревожности у девочек, когда они достигают совершеннолетия, установили ученые из США, труд которых опубликован в журнале Nature Neuroscience.

Исследователи из университета Висконсин-Мэдисон обнаружили, что депрессия у матери негативно сказывается на состоянии младенца женского пола, увеличивая производство гормона стресса - кортизола, что в итоге, к 14-летнему возрасту, приводит к нарушению взаимосвязи между областями головного мозга, ответственными за регулировании эмоций. К 18 годам эти сдвиги приводят к высокому уровню подростковой тревожности, что мешает нормальным социальным взаимоотношениям.

При этом у мальчиков такие изменения не происходят.

Чтобы сделать эти выводы, ученые исследовали снимки головного мозга детей в состоянии покоя. Матери участников эксперимента, по их собственным свидетельствам, испытывали стресс в первые месяцы жизни ребенка. Сюда относятся, как проблемы с супругом, так и страх перед родительством, а также финансовые затруднения в семье.

Всего исследованием было охвачено 570 детей 1990-1991 года рождения из Мэдисона или Милуоки, которым сейчас 21-22 года.

Исследуя данные снимки, ученые обнаружили, что у девочек в младенчестве испытывавших влияние материнского стресса, высокий уровень кортизола может изменять развивающийся мозг, ослабляя связи между переднелобной частью коры головного мозга и миндалевидным телом головного мозга, чем объясняется порядка 65% различных уровней подростковой тревожности.

http://www.gazeta.ru

Периконцепційна профілактика і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом

В.О. Бенюк, О.А. Диндар, П.О. Лихолай
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті висвітлені питання діагностики та периконцепційної профілактики герпесвірусної інфекції у 90 вагітних із метаболічним синдромом, 60 з яких інфіковані вірусом простого герпесу 2-го серотипу. Показана ефективність проведеної патогенетично обгрунтованої терапії герпесвірусної інфекції у вагітних із метаболічним синдромом, що дозволило покращити показники клітинного імунітету, знизити ускладнення гестаційного та перинатального періодів.

Ключові слова: *вагітність, герпесвірусна інфекція, метаболічний синдром, Протефлазід.*

Однією з актуальних проблем сучасного акушерства є вплив вірусних інфекцій на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода та новонародженого [1, 7, 11]. Герпесвірусні інфекції є одним із найбільш поширених захворювань у світі. 65–90% населення Земної кулі інфіковано вірусом простого герпесу (ВПГ). Захворювання, що носить комплексний характер, екстраполює свій вплив на реалізацію репродуктивної функції жінки і демографічну безпеку. Герпесвірусна інфекція асоціюється в даний час із високим рівнем частоти ускладненого перебігу вагітності і несприятливими перинатальними наслідками [3, 8].

Інфекція, спричинена ВПГ, посідає друге місце після грипу як причина смерті від вірусних інфекцій. За останні 25 років у 10–20 разів збільшилася частота неонатального герпесу. Летальність при первинному дисемінованому герпесі новонароджених складає близько 60% [2, 10].

Відзначено також негативну роль ВПГ-2 в асоціації з папіломавірусами, цитомегаловірусом, хламідіями, мікоплазмами в розвитку раку шийки матки. Частота виявлення ВПГ-2 значно варіює залежно від низки факторів: пік захворюваності припадає на вік 17–28 років і чітко асоційований із сексуальною активністю та відсутністю бар'єрних методів контрацепції [7, 9].

Що стосується вагітних, то специфічні антитіла до ВПГ-2 виявляють в середньому в 20–30% випадків, тобто у кожної четвертої жінки. Первинна герпетична інфекція у вагітних призводить до ризику розвитку перинатальної герпесвірусною інфекції у плода в 40–50%, герпетичне ураження плаценти становить 18%. У 80% жінок з герпесінфекцією на тлі вагітності виникає внутрішньоутробне ураження плода. У 30% вагітних з генітальним герпесом виникають спонтанні ранні аборти і у 50% – пізні аборти.

Щодо патогенезу захворювання – у першій фазі вірус потрапляє в клітини епітелію, де відбувається його розмноження. У другій фазі ВПГ проникає в чутливі нервові закінчення і по доцентрових нервових волокнах у паравертебральні ганглії. У ядрах нейронів відбувається реплікація вірусу. По еферентних нервових волокнах вірус знову досягає шкіри і слизових оболонок, де поширюється з появою нових висипань. У третій фазі патогенезу, протягом 2–4 тиж після зараження, при нормальній імунній відповіді відбувається розрішення первинного захворювання і елімінація ВПГ з тканин і органів. У паравертебральних гангліях збудник в латентному стані зберігається протягом усього життя людини. У четвертій фазі відбувається реактивація розмноження ВПГ і його переміщення по нервових волокнах до місця первинного входження (воротам інфекції) з рецидивом специфічного інфекційно-запального процесу і можливою дисемінацією інфекції [3, 9].

Рецидив герпесу – це індикатор порушеного імунітету, який, як відомо, знижений під час вагітності. Частота хронічних персистивних (рецидивних) вірусних інфекцій під час вагітності складає 67,1–77,3%. Загостренню герпетичної інфекції під час вагітності сприяють: фізіологічна імуносупресія за рахунок зниження кількості та активності Т- і В-лімфоцитів; збільшення продукції кортикостероїдів, прогестерону, естрогену, які виявляють фізіологічну імуносупресивну дію; рефрактерність і гіперактивність системи інтерферону; вторинний вірусіндукований імунодефіцит [8, 11].

На сьогоднішні актуальною є дана клінічна класифікація герпесвірусної інфекції: латентна (безсимптомна персистенція збудника, при якій порушується повний цикл репродукції вірусу і він знаходиться в клітинах хазяїна у вигляді субвірусних структур); хронічна – з рецидивами (персистенція вірусу маніфестується клінічною симптоматикою протягом тривалого часу); повільна вірусна інфекція, яка характеризується тривалим (місяці й роки) інкубаційним періодом з наступним повільним прогредієнтним перебігом, з розвитком тяжких клінічних симптомів і смертю хворого [8, 11].

Для хворих на герпесвірусну інфекцію характерним є: знижена продукція ендогенного інтерферону, активність натуральних клітин-кілерів і антитілозалежна клітинна цитотоксичність, зменшене абсолютне число і активність Т-лімфоцитів ($СД_{3+}$ і $СД_{4+}$-клітин) і нейтрофільних гранулоцитів, підвищена кількість імунних комплексів. Виявлені порушення імунітету зберігаються як у фазі рецидиву, так і у фазі ремісії [3].

За клінічним перебігом розрізняють:

- легкий перебіг (спорадичні рецидиви з ремісією не менше 4 міс);
- середньої важкості (4–6 рецидивів на рік з ремісією 2–3 міс);
- важкий перебіг (часті рецидиви з ремісією від декількох тижнів до 6 тиж);
- вкрай важкий перебіг (безперервне повторення рецидивів з незначними світлими проміжками або без них);
- хронічний постійно рецидивуючий герпес (виникнення рецидивів щотижня).

Передача інфекції і розвиток неонатального герпесу залежать від рівня материнських нейтралізувальних антитіл, які потрапили до плода трансплацентарно, або місцевих антитіл, що зв'язують вірус безпосередньо в генітальному тракті; тривалого безводного періоду; застосування інструментів під час пологів [9, 11].

У даний час «золотим стандартом» в діагностиці герпетичної інфекції є виділення вірусу і його типування. Чут-

ливість цього методу складає – 80–100%, а специфічність – 100%. Також актуальним і сучасним є вірусологічний метод, що дозволяє виявити та ідентифікувати віруси. Цитоморфологічні методи виявляють індуковані вірусом морфологічні зміни в клітинах і тканинах. Іноді використовують серологічні методи, такі, як реакція зв'язування комплементу; реакція нейтралізації; реакція пасивної гемаглютинації; радіоімунного аналізу; імуноферментного аналізу [2, 5, 7].

Основними завданнями в терапії герпесвірусної інфекції є:

1) пригнічення репродукції і реплікації ВПГ в період загострення;

2) формування адекватної імунної відповіді і його тривале збереження з метою блокування реактивації ВПГ у вогнищах персистенції;

3) запобігання розвитку чи відновлення тих порушень, які спричинює активація ВПГ в організмі.

Хіміотерапія противірусними препаратами має низьку біодоступність і високу токсичність, призводить до хромосомних мутацій, знижує сперматогенез і репродуктивну функцію жінок, не запобігає виникненню рецидивів [10].

Сучасним вітчизняним препаратом, який добре себе зарекомендував протягом багатьох років і може широко використовуватися в акушерській практиці при лікуванні вагітних з герпесвірусною інфекцією, є Протефлазід [4, 8]. Унікальна біологічна формула Протефлазіду забезпечує пряму противірусну дію на всіх етапах патогенезу вірусного захворювання [6, 7]. До складу препарату входять флавоноїди диких злаків Calamagrostis epigeios L. і Deschampsia caespitosa L.

Протефлазід не має токсичного, мутагенного, тератогенного впливу. Він є безпечним препаратом для використання в акушерській практиці. У зв'язку з цим ми рекомендуємо препарат Протефлазід для прегравідарної підготовки, профілактики та лікування герпесвірусної інфекції у вагітних [2, 4].

Протефлазід справляє пряму противірусну дію – блокує вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімерази, тимідинкінази та зворотної транскриптази; щодо імуномодулювальної дії – сприяє нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету шляхом синтезу ендогенного альфа- і гамма-інтерферонів, без розвитку рефрактерності; має апоптозоутворювальну активність – сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин; також має антиоксидантну дію – стабілізує клітинну мембрану, скорочуючи період прояву та інтенсивність симптомів інтоксикації. Імунотропний механізм дії Протефлазіду впливає на корекцію імунного стану організму і розширює можливості лікування герпетичної інфекції під час вагітності [2, 3, 5, 10].

Метаболічний синдром є комплексом патогенетично пов'язаних між собою порушень: чутливості тканин до інсуліну, вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну, абдомінального ожиріння і артеріальної гіпертензії. Поширеність метаболічного синдрому, за даними різних авторів, складає 5–20%. Основними етіологічними чинниками метаболічного синдрому є генетична схильність, надмірне споживання жирів і гіподинамія. Акушерська патологія у жінок з метаболічним синдромом є наслідком порушення адаптивних і компенсаторно-захисних механізмів, дисбалансом діяльності регуляторних систем, порушенням нейрогуморальних відношень, розвитком клініко-метаболічного синдрому і синдрому імунологічної дисфункції [1].

Мета дослідження: проведення периконцепційної профілактики і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних із метаболічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами були обстежені 90 вагітних із метаболічним синдромом, у 60 з яких виявлено герпесвірусну інфекцію (основна I і II групи). В першу (I) основну групу ввійшли 30 вагітних з метаболічним синдромом та герпесвірусною інфекцією, що отримували терапію Протефлазідом за базовою схемою у прегравідарний період та під час вагітності. Другу (II) основну групу склали 30 вагітних із метаболічним синдромом та герпетичною інфекцією, що отримували симптоматичне лікування. III групу склали 30 вагітних із метаболічним синдромом, не інфіковані ВПГ.

Прегравідарну підготовку у вагітних з герпесвірусною інфекцією починали проводити за 3–6 міс до вагітності – по 10 крапель 2 рази на добу. Наступні курси профілактики – в II і III триместрах вагітності по 10 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс або при рецидиві захворювання – безперервно до усунення симптомів захворювання.

Корекцію метаболічного синдрому проводили за допомогою немедикаментозних заходів: помірна гіпокалорійна дієта з дефіцитом 500–600 ккал/добу, кількість вуглеводів, що легко засвоюються, має складати менше 30% від загальної калорійності їжі, знижений вміст жирів до 20–30%, гіполіпідемічна спрямованість дієти (вміст насичених жирів не більше 10%), адекватна фізична активність, що сприяло зменшенню маси тіла і дозволяло зберігати її на досягнутому рівні.

Діагностика герпетичної інфекції включала виділення вірусу і його типування. Проведено визначення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD_{3+}), В-лімфоцитів CD_{19+}, імунорегуляторного індексу CD_{4+}/CD_{8+}. Дослідження включало в себе виявлення динаміки клінічних симптомів герпесвірусної інфекції, аналіз перебігу вагітності, пологів, а також перинатальних ускладнень у вагітних із метаболічним синдромом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

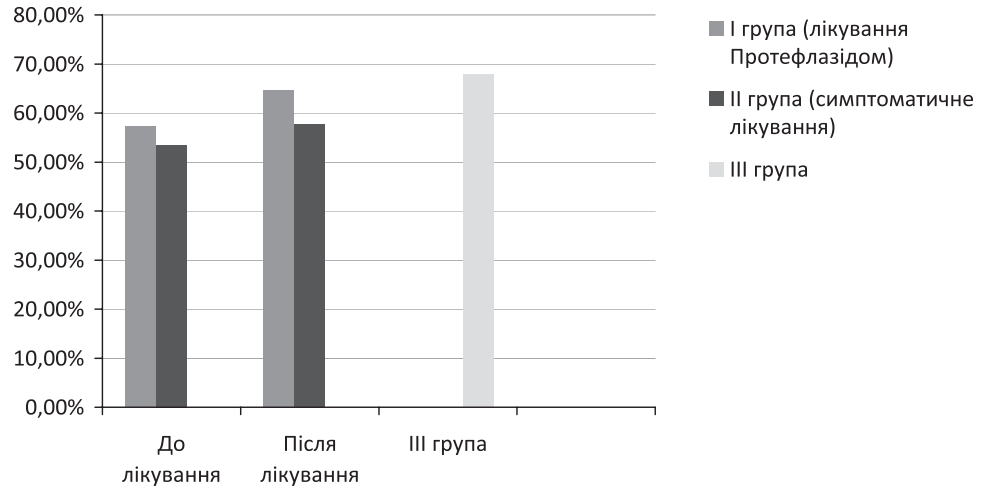
Значне зменшення клінічних симптомів рецидивного генітального герпесу було відзначено у вагітних I основної групи спостереження вже на 1–2-у добу терапії препаратом Протефлазід, що відображено в таблиці.

Застосування Протефлазіду зменшило больовий синдром у 2,4 разу, синдром інтоксикації у 1,5 разу, прояви свербежу, печіння та дискомфорту у ділянці статевих органів майже в 2 рази, дещо скоротило перебіг ерозивної та везикулярної стадій захворювання у вагітних I основної групи, на

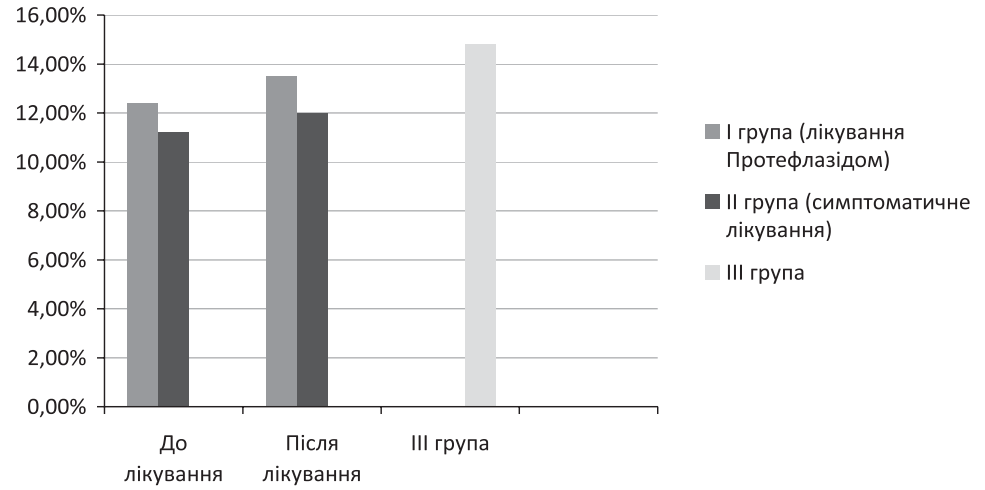
Динаміка симптомів з урахуванням терапії

Симптоми	Динаміка симптомів з урахуванням терапії	
	Симптоматична терапія, II група	На фоні лікування Протефлазідом, I група
Біль	3,4	1,4*
Свербіж, дискомфорт	5,3	3,0*
Інтоксикація	1,5	1,0*
Везикулярна стадія	1,8	1,6
Ерозивна стадія	2,2	2,1
Стадія кірок	5,0	3,5*
Тривалість загострення	8,7	6,4*

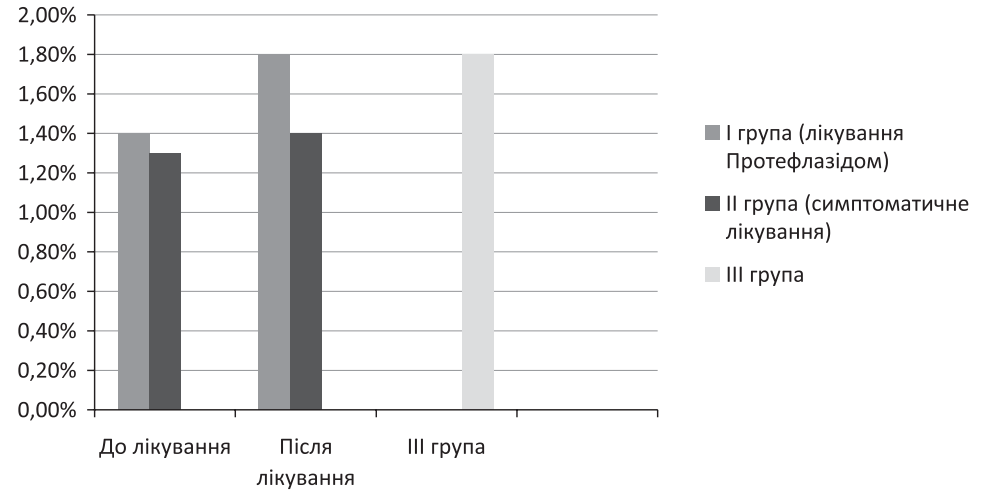
Примітка: * різниця вірогідна відносно II основної групи, $p \leq 0,05$.



Мал. 1. Показники загальної кількості Т-лімфоцитів (CD_{3+}) у досліджуваних групах



Мал. 2. Показники загальної кількості В-лімфоцитів (CD_{19+}) у досліджуваних групах

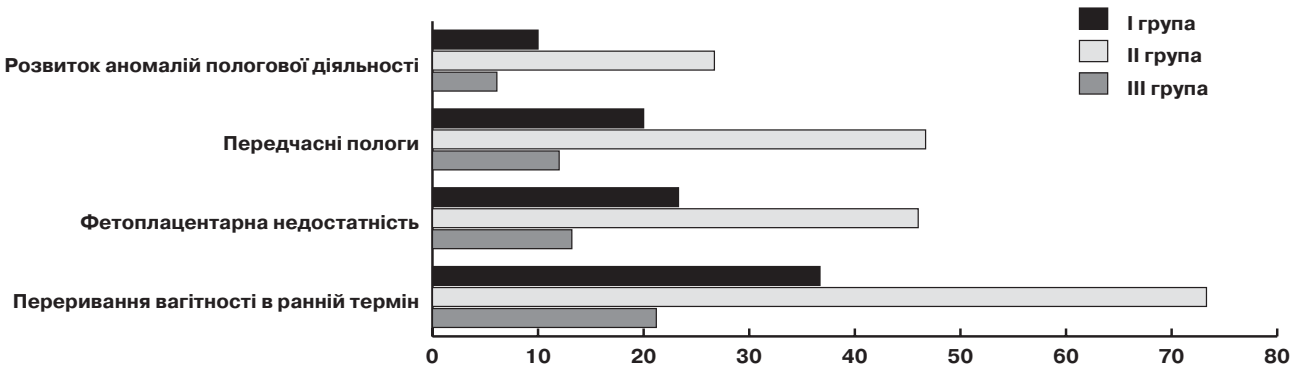


Мал. 3. Показники імунорегуляторного індексу CD_{4+}/CD_{8+} у досліджуваних групах

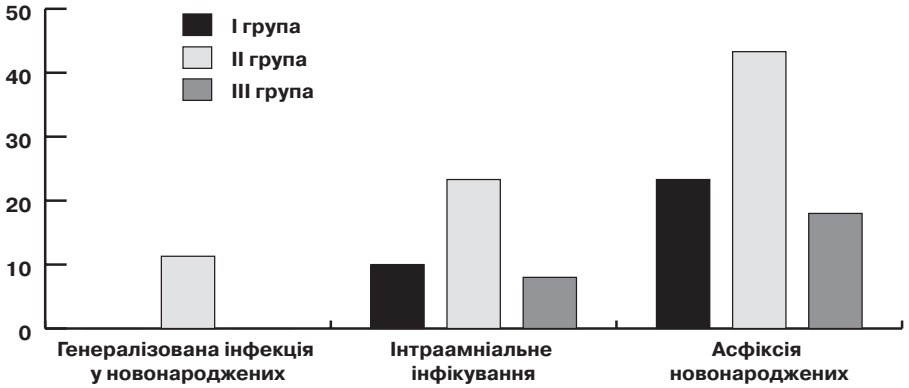
відміну від II основної групи спостереження. Щодо стадії утворення кірок і загоєння, то вона зменшилась майже у 1,5 разу в I групі вагітних. Привертає увагу також скорочення у 1,4 разу тривалості загострення при застосуванні препарату Протефлазід вагітними I основної групи спостереження.

Використання Протефлазіду у вагітних з генітальним герпесом нормалізувало загальну кількість Т-лімфоцитів (CD_{3+}) до 64,67±0,40% ($p<0,001$), що співпадає з референтними значеннями і значеннями цього показника в III групі вагітних (мал. 1).

При оцінюванні кількості В-лімфоцитів (CD_{19+}) відзначається покращання показників після проведеної терапії, а саме – їх збільшення у I групі вагітних до 13,48±0,23% на відміну від II групи, де цей показник склав усього 11,98±0,04% (мал. 2.)



Мал. 4. Порівняння частоти розвитку акушерських ускладнень у досліджуваних групах



Мал. 5. Порівняння частоти розвитку патології у новонароджених від жінок досліджуваних груп

Під впливом проведеної терапії, як представлено на мал. 3, збільшився імунорегуляторний індекс CD_{4+}/CD_{8+} за рахунок збільшення кількості хелперних (CD_{4+}) клітин, особливо позитивними були результати у групі вагітних, які з метою профілактики та лікування застосовували Протефлазід. Так, зазначено, що в І основній групі спостереження кількість хелперних (CD_{4+}) клітин зросла і склала 39,71±0,23%, а також мало місце помірне зменшення CD_{8+}-клітин до 22,56±0,45%.

Результати дослідження трьох груп вагітних свідчать, що Протефлазід на 50% знижує частоту акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з герпетичною інфекцією на відміну від групи вагітних, яким була запропонована симптоматична терапія. Частота переривання вагітності у ранній термін знизилась з 73,3% до 36,7%, фетоплацентарна недостатність з 46,7 до 23,3%; передчасних пологів з 16,7% до 12,0%; передчасного розриву плодових оболонок з 46,7 до 20%; розвиток аномалій пологової діяльності з 26,7 до 10% (мал. 4).

Використання препарату Протефлазід дозволило в два рази зменшити частоту розвитку патології у новонароджених: асфіксії новонародженого різного ступеня тяжкості з 43,3% до 23,3%; проявів інтраамніального інфікування з 23,3% до 10%, розвитку випадків генералізованої інфекції у новонароджених з 11,3% до 0% (мал. 5).

ВИСНОВКИ

1. Герпесвірусна інфекція у вагітних призводить до виражених ускладнень гестаційного та перинатального періодів, а саме: у 30% виникають спонтанні ранні мимовільні аборти, у 50% – пізні викидні, герпетичне ураження плаценти складає 18%, внутрішньоутробне ураження плода у 80%, летальність при первинному дисемінованому герпесі у новонароджених досягає 60%.

2. Препарат Протефлазід має високу біодоступність, не є токсичним, може ефективно використовуватись для прегравідарної підготовки, профілактики та лікування герпесвірусної інфекції у вагітних.

3. Показники клітинного імунітету у вагітних з геніталь-ним герпесом на тлі терапії Протефлазідом наближалися до показників контрольної групи: нормалізувалась загальна кількість Т-лімфоцитів (CD_{3+}) до 64,67±0,40%, збільшився імунорегуляторний індекс CD_{4+}/CD_{8+} за рахунок збільшення кількості хелперних (CD_4) клітин до 39,71±0,23% і помірного зменшення CD_8-клітин до 22,56±0,45%. Кількість В-лімфоцитів (CD_{19}) збільшилась до 13,48±0,23%.

4. Своєчасна діагностика і адекватна патогенетична терапія герпесвірусної інфекції дозволяють знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень, а саме: переривання вагітності з 73,3% до 36,7%, формування фетоплацентарної недостатності з 46,7% до 23,3%, передчасних пологів з 16,7% до 6,7%, передчасного розриву плодових оболонок з 46,7% до 20,0%, розвитку аномалій пологової діяльності з 26,7% до 10,0%, асфіксії новонародженого з 43,3% до 23,3%, проявів інтраамніального інфікування з 23,3% до 10,0%, розвитку генералізованої інфекції у новонароджених з 11,3% до 0% .

Периконцепционная профилактика и лечение герпесвирусной инфекции у беременных с метаболическим синдромом

В.А. Бенюк, Е.А. Дындарь, П.А. Лихолай

В статье освещены вопросы периконцепционной профилактики герпесвирусной инфекции у 90 беременных с метаболическим синдромом, 60 из которых инфицированы вирусом простого герпеса 2-го серотипа. Показана эффективность патогенетически обоснованной терапии герпесвирусной инфекции у беременных с метаболическим синдромом, что позволило улучшить показатели

ПРОТЕФЛАЗІД®

- Надає пряму противірусну дію щодо ДНК- і РНК-вірусів
- Нормалізує синтез ендогенних α- і γ-інтерферонів без розвитку рефрактерності імунної системи
- Не чинить токсичної, мутагенної, тератогенної та канцерогенної дії
- Немає протипоказань до застосування у вагітних і в період лактації

www.proteflazid.com.ua

Протефлазід®

Склад:

діючі речовини: 1 мл містить рідкий екстракт (1:1) одержаний із суміші трави Щучки дернистої (Herba Calamagrostis epigeios L.) та трави Війника наземного (Herba Deschampsia caespitosa L.), який містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту;

допоміжні речовини: етанол 96 %.

Код АТС J05A X. Противірусні засоби прямої дії.

Показання.

Препарат показаний:

– для лікування вірусних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів (герпетична екзема, герпетичний везикулярний дерматит, герпетичний гінгівостоматит та фаринготонзиліт, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетичне захворювання очей, генітальний герпес);
– для лікування оперізувального герпесу (*Herpes zoster*);
– для лікування інфекцій, спричинених вірусом герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр) – гострої та хронічної активної форми;
– для лікування інфекції, спричиненої вірусом герпесу 5-го типу (цитомегаловірус);
– у комплексному лікуванні гепатитів В та С;
– для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо), в тому числі папіломавірусної інфекції;
– для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ;
– у комплексному лікуванні ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки.

Побічні реакції.

Застосування препарату, як правило, не викликає побічної дії. Спостерігалися поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати препарат через 1,5-2 години після їди). Можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом.

Алергічні реакції розвиваються рідко, головним чином у вигляді еритематозних висипань. У поодиноких випадках можливий головний біль. Ці явища зникали після корекції дози та режиму прийому препарату.

При лікуванні вірусних гепатитів у 10-15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше – рівня білірубіну).

У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроезофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту).

Іноді може виникнути головний біль, загальна слабкість.

При місцевому застосуванні Протефлазіду можлива поява відчуття печіння, свербежу; сухості шкіри, які зникають після зменшення концентрації препарату.

Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей. Відпускається за рецептом. Р.П. №UA/4220/01/01 від 01.03.2011 № 113. Розробник – ТОВ «НВК «Екофарм».

Силу природи – на благо народу

ЕКОФАРМ

клеточного иммунитета, снизить осложнения гестационного и перинатального периодов.
Ключевые слова: *беременность, герпесвирусная инфекция, метаболический синдром, Протефлазид.*

Prevention and treatment of herpes virus infection for pregnant women with metabolic syndrome

V. Benyuk, O. Dyndar, P. Liholay

The article highlights the issues perikontseptsionnoy prevent herpes virus infection in 90 pregnant women with metabolic syndrome, 60 of which are infected with the herpes simplex virus serotype 2. The efficiency of the pathogenesis based treatment of herpes virus infection in pregnant women with the metabolic syndrome, which improved the performance of cellular immunity, reduce complications of gestational and perinatal periods
Key words: *pregnancy, herpes viral infection, metabolic syndrome, Proteflazid.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. – 2001. – № 2. – 56–60 с.
2. Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В. Оцінка ефективності препарату «Протефлазід» у схемах супресивної терапії герпетичної інфекції у пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2006. – № 1 (25). – С. 88–90.
3. Азімова Е.І., Султанов С.Н., Нішанов Ф.П. До питання профілактики рецидиву генітального герпесу у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі // Здоров'я жінки. – 2011. – № 2 (58). – С. 238–240.
4. Панасюк Є.Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням Протефлазиду: Дис. ... канд. мед. наук, Київ, 2007.
5. Звіт «Ефективність препарату «Протефлазід» у терапії генітального герпесу». – С-Петербург, 2009.
6. Рибалко С.Л. Звіт «Вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції «Протефлазід», 2010.
7. Вдовиченко Ю.П., Баскаков П.Н., Глазков І.О. Застосування Протефлазіду для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з герпетичною інфекцією //Репродуктивне здоров'я жінки. – 2003. – № 1 (13). – С. 38–40.
8. TORCH-інфекції в акушерстві та неонатології / За редакцією д-ра мед. наук, проф. Т.К. Знам'янської. – К., 2008. – 200 с.
9. Сучасні методи діагностики та лікування TORCH- і урогенітальних інфекцій у вагітних /Чурилов А.В., Резніченко Н.А., Бєлявцева О.Ф. та ін. – 2009. – 180 с.
10. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in Genital herpes after symptomatic first-episode infection. Ann Intern Med 1994; 121: 847–54.
11. Brown ZA, Selke SA, Zeh J et al. The acquisition of Herpes simplex virus during pregnancy. N Engl J Med 1997; 337: 509–15 (Level II-2).

Клініко-епідеміологічні аспекти хронічних запальних захворювань статевих органів у ВІЛ-інфікованих жінок

В.В. Подольський, А.В. Волошин

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Епідемія ВІЛ/СНІДу протягом останнього десятиріччя стала важливою проблемою для всього людства. Поширення епідемії ВІЛ-інфекції сьогодні продовжує негативно впливати на репродуктивний потенціал населення багатьох країн світу та залишається об'єктивною загрозою національного масштабу [6, 11, 13, 58].

Низка соціально-економічних факторів та біологічна вразливість жінок призвели до значного зростання випадків ВІЛ-інфекції у жіночій популяції. Щорічно реєструють збільшення частки жінок серед нових випадків ВІЛ-інфекції, що свідчить про вихід ВІЛ-інфекції за межі груп ризику, спричинює збільшення кількості ВІЛ-позитивних вагітних і народжених ними дітей та призводить до виникнення нових медико-соціальних проблем [5, 9, 21].

Серед чинників, які негативно впливають на темпи поширення ВІЛ-інфекції та стан репродуктивного здоров'я населення, вагоме значення мають хронічні запальні захворювання статевих органів, які внаслідок пригніченої імунної системи створюють сприятливі умови для поширення ВІЛ-інфекції [14, 18, 36]. На даний час, незважаючи на впровадження нових методів діагностики та лікування, хронічні запальні захворювання статевих органів посідають основне місце серед захворювань, що порушують репродуктивну функцію. В Україні ця патологія в структурі гінекологічної захворюваності складає від 60% до 80% [23, 24].

Актуальність проблеми хронічних запальних захворювань у ВІЛ-інфікованих жінок зумовлена високою соціально-економічною значущістю цих захворювань, активним залученням в епідеміологічний процес жінок репродуктивного, найбільш працездатного віку, значною часткою формування тяжких ускладнень, які можуть призвести до порушення репродуктивної функції жінок та чинити негативний вплив на здоров'я майбутніх поколінь. За підрахунками в Україні проживає близько 360 тис. людей віком від 15 років і старше, інфікованих ВІЛ. Цей показник є одним з найвищих в Європейському регіоні і на початок 2010 року становив 1,33% дорослого населення. Кількість випадків передачі ВІЛ-інфекції гетеросексуальним шляхом зростає (45% від усіх випадків передачі в 2010 р.), відповідно частка жінок серед усіх ВІЛ-позитивних осіб зростає теж і становить 44% [31, 59].

Серед ВІЛ-інфікованих найбільш активно зростає кількість жінок: жінки менше керують обставинами, які пов'язані з особливостями сексуального життя (використання бар'єрних засобів), ВІЛ в 2 рази легше передається від чоловіка до жінки, у жінок частіше спостерігається прихований перебіг запальних захворювань статевих органів та інфекцій, що передаються статевим шляхом, лікування яких не проводять, у жінок репродуктивного віку тканини статевих органів більш уразливі, жінки частіше інфікуються декількома генетичними субтипами вірусу, які можуть бути особливо вірулентні. Ризик передачі ВІЛ при статевому контакті ще точно не з'ясований. Підрахований ризик зараження ВІЛ на один статевий контакт без застосування презерватива – 1:1000, але за наявності СНІДу у партнера – 5:1000, а при безсимптомному перебігу хвороби – 0,7:1000. У жінок найбільш частою причиною інфікування ВІЛ є гетеросексуальні статеві контакти (39–60%), вживання наркотичних засобів (27%), гемотрансфузії (5%). За даними літератури, половина інфікованих жінок не мали жодного фактора ризику [20, 54, 56].

Відомо, що на фоні імунодефіциту у ВІЛ-інфікованих жінок частіше діагностують гінекологічні захворювання, ніж у ВІЛ-негативних жінок У низці досліджень виявлено, що у обстежених жінок може діагностуватися гінекологічна патологія, яка не пов'язана з серологічним статусом ВІЛ-інфікованої жінки, але є такі захворювання, до розвитку яких призводить ВІЛ-інфекція та пов'язана з нею імуносупресія. Також є група гінекологічних хвороб, яка має епідеміологічний зв'язок з ВІЛ-інфекцією через спільні фактори ризику, такі, як небезпечна статева поведінка та вживання наркотичних речовин. Розвиток запальних захворювань статевих органів відбувається на тлі порушення балансу мікрофлори піхви та каналу шийки матки, що є наслідком дисбалансу захисних сил організму жінки. Поширеність інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), створює сприятливі умови для поширення ВІЛ-інфекції, що охоплює понад 1,0% дорослого населення України. У ВІЛ-інфікованих жінок відзначається висока концентрація таких ІПСШ, як трихомоніаз, генітальний герпес, сифіліс, кандидоз, папіломавірусна інфекція [26, 29, 30]. Згідно з результатами чисельних досліджень наявність ІПСШ суттєво підвищує ризик передачі ВІЛ [7]. Згідно з результатами, одержаним при обстежені ВІЛ-інфікованих хворих з тяжкого імуносупресією, часто спостерігається урогенітальний кандидоз (59%), мікоплазмоз (40%), хламідіоз (37%) [25]. На тлі розвитку імунодефіциту у ВІЛ-інфікованих пацієнток активізується латентна інфекція [58].

До сучасних тенденцій в гінекологічній практиці відноситься зростання кількості хворих з запальними захворюваннями статевих органів (ЗЗСО) на тлі ВІЛ-інфікування. ВІЛ-інфекція статистично достовірно підвищує ризик ЗЗСО за наявності трихомоніазу (P=0,002) [50].

Особливу актуальність для ВІЛ-інфікованих хворих набуває герпесвірусна інфекція. Первинно латентний механізм зараження забезпечує вірусу простого герпесу все більш широке та практично повсюдне поширення в людській популяції. У США, наприклад, щорічно реєструють понад 500 тис. нових клінічних випадків [49]. Вірус простого герпесу проявляє високий тропізм до імунокомпетентних клітин, індукуючи розвиток вторинного інфекційного імунодефіциту та виступає кофактором взаємної реактивації навіть за латентної форми інфекції багатьох вірусних та бактеріальних агентів. На цій підставі герпетичну інфекцію розглядають, разом з ВІЛ/СНІДом як інфекційну хворобу імунної системи [16]. Установлено, що віруси герпесу можуть активувати ВІЛ, який знахо-

диться в стадії провірусу і є кофактором прогресування ВІЛ-інфекції та СНІДу. У цьому зв'язку герпетична інфекція є одним із важливих ВІЛ-індикаторних захворювань. Активація герпесвірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих хворих, крім загального посилення реплікації ВІЛ, проходить з підвищенням виділення віріонів ВІЛ в місцях герпетичних висипів, які не завжди мають характерний для герпесу вигляд. Найбільш важливо те, що при цьому можуть утворюватися частинки змішаного фенотипу – віріони ВІЛ, які «вдягнені» в оболонку герпесу. Такі «закамуфльовані» частинки, на відміну від звичайних віріонів ВІЛ, здатні інфікувати різні типи клітин, включаючи епітеліальні клітини та фібробласти, створюючи при цьому продуктивну ВІЛ-інфекцію. Тим самим стає можливим зараження ВІЛ через контакти зі шкірою та слизовими оболонками. Клінічні прояви інфекції на фоні імунодефіциту можуть бути тяжкими з тенденцією до генералізації та розвитком ускладнень, які визначають перебіг та результат захворювання [12, 22].

На тлі ВІЛ-інфекції рецидиви герпесу виникають частіше, перебігають довше і важче, особливо при прогресуванні імуносупресії, зовнішній вигляд і локалізація висипу можуть бути нетиповими. При важкій імуносупресії рецидиви герпесу можуть перебігати дуже важко і навіть призводити до летального кінця [51]. У ВІЛ-інфікованих з проявами герпесвірусної інфекції частіше виявляли урогенітальні інфекції (74,96% випадків), коли як в групі ВІЛ-інфікованих супутня урогенітальна патологія наголошувалася тільки в 5,9% випадків [1].

Початок XXI століття ознаменувався зростанням числа ВІЛ-інфікованих молодих жінок, у яких при обстеженні в 60–90% випадків виявляли вірус папіломи людини (ВПЛ) і частота раку шийки матки в цій групі пацієнтів опинилася в 12 разів вище, ніж у популяції, причому рак шийки матки розвивався у хворих в терміни від 6 міс до 2 років. ВІЛ-інфекція виявилася моделлю ВПЛ-проявів при дефектному імунному стані. [27]. ВІЛ-інфекція підвищує ризик ВПЛ-інфекції у жінок [42, 52]. Перебіг ВПЛ-інфекції у ВІЛ-інфікованих відрізняється від такого у серонегативних жінок: вона подовжена [33], частіше спричинена декількома [35] високоонкогеними типами ВПЛ, особливо 16 і 18 [55]. ВІЛ-інфекція змінює імунну відповідь на ВПЛ [33, 42], у зв'язку з цим перебіг ВПЛ-інфекції на тлі ВІЛ-інфекції змінюється [44].

Ризик дисплазії шийки матки при поєднанні з ВПЛ-інфекцією залежить від числа лімфоцитів CD4 та концентрації вірусної РНК, тобто від тяжкості ВІЛ-інфекції [37]. Виражена імуносупресія при ВІЛ-інфекції підвищує ризик прогресування дисплазії шийки матки. На тлі ВІЛ-інфекції, за винятком випадків надзвичайно ефективного лікування, рідше спостерігається регресія дисплазії шийки матки [48]. Самий високий ризик рецидивів простежується після кріодеструкції. Ефективна антиретровірусна терапія збільшує безрецидивний період при дисплазії шийки матки у ВІЛ-інфікованих [47].

Існують дані про більш високу частоту раку шийки матки серед ВІЛ-інфікованих у порівнянні з неінфікованими ВІЛ [53, 57].

У ВІЛ-інфікованих жінок вище ризик розвитку раку шийки матки у молодому віці [46], вище рівень виявлення захворювання на пізніх стадіях, незвичайної локалізації метастазів (поперекові м'язи, клітор, мозкові оболони), неефективність стандартного лікування, прогресування раку шийки матки та смерті від нього, більш короткі безрецидивний період та тривалість життя [43].

Частота цервікальних інтраепітеліальних неоплазій у ВІЛ-інфікованих жінок в 3 рази вище, ніж у жінок без ВІЛ, і складає 43%, рак шийки матки формується в 5% спостережень. Терміни переходу дисплазії епітелію шийки матки II–III стадії в цервікальний рак складають від 6 міс до 2 років [8].

При ВІЛ-інфекції частіше, ніж за її відсутності, спостерігається кандидозний вульвовагініт, спричинений видами, відмінними від Candida albicans. Установлено, що ризик кандидозного вульвовагініту залежить більшою мірою від місцевих, ніж від системних імунних реакцій. Рецидивний кандидоз піхви буває першим клінічним проявом, який пов`язаний з ВІЛ-імуносупресією. Кандидоз піхви у серопозитивних жінок виникає раніше, ніж інші симптоми імунної недостатності. Серед серопозитивних жінок захворюваність складає 24–38% та має свої особливості – інфекція має рецидивний характер, частіше резистентна до загальноприйнятої терапії, залежить від прогресування ВІЛ, проявляється важче та довше [39].

У ВІЛ-інфікованих жінок хронічний або рецидивний бактеріальний вагіноз спостерігається частіше, ніж у серонегативних, а при вираженому імунодефіциті (число лімфоцитів CD4 менше 200 л–1) частіше, ніж в тих випадках, коли число лімфоцитів CD4 перевищує 500 л–1 [41,45]. ВІЛ-інфекція підвищує ризик і його ускладнень, наприклад запальних захворювань малого таза. Своєчасне лікування безсимптомного бактеріального вагінозу значно знижує ризик передачі ВІЛ [38].

У ВІЛ-інфікованих ЗПСШ, які супроводжуються запаленням, зокрема гонорея, хламідіоз та трихомоніаз, частіше призводять до розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) [50].

Опортуністичні інфекції та ЗЗСО, які виникають на тлі ВІЛ-інфекції, перебігають важче [50]. У ВІЛ-інфікованих жінок при УЗД часто виявляють тубооваріальні абсцеси, вони частіше потребують госпіталізації та хірургічного лікування з приводу ЗЗОМТ [34]. При ЗЗОМТ, зазвичай, виявляється відразу декілька збудників – як аеробних, так і анаеробних. Найчастіше при ЗЗОМТ у виділеннях з каналу шийки матки виявляються Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, а також Mycoplasma spp. Серед інших збудників ЗЗОМТ слід відзначити анаероби, зокрема Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp. і Provetella spp., а також факультативних аеробів – Escherichia coli, Streptococcus agalactiae, Gardnerella vaginalis і Haemophilus influenzae [40]. Крім того, запальні процеси у ВІЛ-інфікованих мають більш тяжкі клінічні прояви: частіше спостерігались тубооваріальні абсцеси та септичні ускладнення. Також клінічні прояви запалення мають нетипову клінічну картину, рецидивний перебіг та тривалий термін лікування [4].

ВІЛ-інфекція може знижувати фертильність жінок на будь-якій стадії захворювання, особливо при прогресуванні інфекції [2].

Результати обстеження ВІЛ-інфікованих жінок свідчать, що збільшення поширення ВІЛ-інфекції в організмі корелює зі ступенем порушень в складі мікрофлори піхви. В етіології запальних захворювань статевих органів у ВІЛ-інфікованих жінок поряд зі збудниками нового покоління значну роль грають представники умовно-патогенної мікрофлори: стафілококи, стрептококи, ентеробактерії [28]. Ці збудники здатні порушувати захисний бар'єр слизових оболонок, проникати в епітелій та в підлеглі тканини, спричинювати місцевий запальний процес або в подальшому генералізовану інфекцію.

Висхідний шлях поширення захворювання на фоні вторинного імунодефіциту призводить до порушення репродуктивної функції. Запальним процесом охоплюються

не тільки слизові оболонки піхви, порожнини матки, маткових труб, але і м'язові та серозні шари уражених органів [32].

Особи, які хворіють на ІПСШ, входять до групи високого ризику щодо зараження ВІЛ-інфекції, що зумовлено як особливостями їх сексуальної поведінки (нерозбірливі зв'язки, нетрадиційні форми стосунків), так і внаслідок зниження захисних механізмів, що значно підвищує ризик зараження ВІЛ при контакті з ВІЛ-інфікованими [3].

Таким чином, ВІЛ-інфіковані жінки мають високий рівень запальних захворювань органів малого таза, кандидозу, герпетичної та папіломавірусної інфекції, цервікальної дисплазії, інвазивної цервікальної карциноми. Наведене вище слід враховувати при обстеженні та спостереженні за ВІЛ-інфікованими жінками. Проблема ЗЗСО залишається актуальною у зв'язку: з вираженою тенденцією до затяжного перебігу запалення, схильністю до рецидивування, первинної хронізації процесу, переважанням безсимптомних і субклінічних форм захворювань, високою частотою безпліддя у пацієнток [15, 17, 19].

Тому, своєчасна діагностика та адекватно призначене лікування інфекції, що передається статевим шляхом є важливим профілактичним заходом для покращання репродуктивного здоров'я ВІЛ-інфікованих жінок

Зазначені вище риси свідчать про актуальність питання природного продовження життєвого циклу жінки, народження та виховання дітей в умовах хронічного захворювання, яке потребує довготривалого лікування, нагляду, реабілітації, особливо на тлі супутньої хронічної запальної захворюваності статевих органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Азовцева О.В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение изменений иммунного статуса и антиоксидантной системы у больных герпес- и ВИЧ-инфекцией. Автореф. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2005.
2. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні / Ю.Г. Антипкін // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 476–485.
3. Беленская Л.М. Характеристика пораженности населения крупного города ВИЧ-инфекцией / Л.М. Беленская, Г.О. Слабкий // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2003. – № 12. – С. 161–165.
4. Борисов В.А. Клинические особенности течения инфекционных заболеваний у ВИЧ инфицированных / В.А. Борисов, А.С. Чернышова, Л.И. Губанова и др. // Журнал инфекционной патологии. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 26–27.
5. ВИЧ-инфекция в перинатологии / под ред. В.М. Запорожана, Н.Л. Аряева. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 187.
6. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. – 2008. – № 29.
7. ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. 2006–2015 гг. // Всемирная организация здравоохранения. – 2007. – С. 70.
8. Дианова Т.В. Заболевания шейки матки у ВИЧ-инфицированных (клиника, диагностика, лечение): Автореф. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2011.
9. Доклад о глобальной эпидемии ВИЧ/СПИДа 2004. /Пер. с англ. – Исполнительное резюме. – ЮНЭЙДС, 2004. – С. 234.
10. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, Н.Л. Аряєв. – 2-е вид., перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 2004. – С. 634.
11. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД. – К., 2004. – 634 с.
12. Исаков В.А. Актуальные вопросы инфекционной патологи / В.А. Исаков, И.В. Каболова, Д.К. Ермоленко и др. // Материалы научно-практической конференции. В.Новгород, 2004. – С. 88–91.
13. Інформаційний бюлетень / МОЗ України. – 2009. – № 31. – 32 с.
14. Краснопольский В.И. Гнойная гинекология / Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. – М.: МЕД прес-информ, 2006. – 295 с.
15. Мальцева Л.И. Этиологическая роль урогенитальной инфекции у женщин с трубной беременностью / Л.И. Мальцева, И.К. Церетели, М.В. Панькова // Казанский мед. журн. – 2007. – № 2. – С. 130–133.
16. Марков И.С. Первый опыт клинического применения препарата Герпебин (Gerpebin) для лечения и профилактики генитального герпеса / И.С. Марков, Ю.П. Вдовичнко, Е.С. Щербинская, В.М. Погребинский // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 94.
17. Мелехова Н.Ю. Оптимизация терапии герпес-вирусных инфекций у женщин / Н.Ю. Мелехова, А.И. Иванян // Материалы V Рос. форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 396–397.
18. Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем / Под ред. Э. К. Айламазяна. ООО «Издательство Н-Л», 2002. – С. 109.
19. Осадчая Д.И. Гистероскопические критерии хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции / Д.И. Осадчая // IV Съезд акушеров-гинекологов России: Тез. докл. – М., 2008. – С. 443–444.
20. Охапкин М.В. ВИЧ-инфекция у женщин. Пособие для врачей и интернов. Кафедра акушерства и гинекологии Ярославской Государственной медицинской академии / М.В. Охапкин, М.В. Хитров, Л.Д. Гурьев, О.В. Троханова. – Ярославль, 2007. – С. 3–9.
21. Оцінка чисельності груп підвищеного ризику інфікування ВІЛ в Україні: аналітичний звіт за результатами дослідження / Київський міжнар. ін-т соціології, Укр. ін-т соц. досліджень ім. О. Яременка. – К., 2006. – С. 26.
22. Пауашвили М.Н. Некоторые аспекты герпеса у ВИЧ-инфицированных пациентов / М.Н. Пауашвили, М.Ю. Щелканов // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. – 2004. – С. 106–123.
23. Подольский В.В. Хронические воспалительные заболевания половых органов – основная угроза репродуктивному здоровью / В.В. Подольский, Дронова В.Л. // Doctcor. – 2001. – № 5 (9). – С. 18–20.
24. Подольський В.В. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів / В.В. Подольський, В.Л. Дронова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Фенікс. – 2001. – С. 521–523.
25. Посохова С.П. Питання репродуктивного здоров'я та планування сім'ї у ВІЛ інфікованих жінок / С.П. Посохова // Здоров'я жінки. – 2008. – Т. 3, № 35.
26. Проблеми ВІЛ-інфекції, наркоманії та інфекцій, що передаються статевим шляхом: [Інформ. бюл. Українського Центру профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України]. – К., 2003. – 46 с.
27. Свердлова Е.С. Цифровая видеокольпоскопия: пособие для врачей / Е.С. Свердлова, С.И. Кулинич, Т.В. Дианова – Иркутск. – 2009. – 35 с.
28. Серова О.Ф. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечение / О.Ф. Серова и соавт. // Рос. вестник акушер.-гинекол. – 2007. – № 1. – С. 60–62.
29. Слабкий Г.О. Аналіз стану репродуктивного здоров'я в Україні / Г.О. Слабкий, Н.Я. Жилка // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 18–21.
30. Стан захворюваності населення України на інфекційні хвороби // Укр. мед. газета. – 2006. – № 2. – С. 4.
31. Українська фундація громадського здоров'я. Від політики до практики: дослідження процедури тестування на ВІЛ-інфекцію вагітних жінок в Україні // З турботою про жінку. – 2012. – № 3 (33). – С. 17.
32. Шевчук О.В. Папіломовірусная инфекція в патології репродуктивної системи жінки / О.В. Шевчук // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 3. – С. 90.
33. Ahdieh L. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virusseropositive and -seronegative women / L. Ahdieh, A. Munoz, D. Vlahov et al. // Am. J. Epidemiol. – 2000. – 151: 12. – P. 1148–57.
34. Bersoff-Matcha S.J. Sexually transmitted disease acquisition among women infected with human immunodeficiency virus type 1. / S.J. Bersoff-Matcha, M.M. Horgan, V.J. Fraser et al. // J. Infect. Dis. – 1998. – 78:4. – P. 1174–7.
35. Brown D.R. Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata from immunosuppressed patients / D.R. Brown, J.T. Bryan, H. Cramer et al. // J. Infect. Dis. – 1994. – № 70. – P. 759–65.
36. Chen F. Update on prevention vertical transmission of HIV type 1 / F. Chen, A.K. Pau, S.C. Pistelli // Am. J. Health-Syst. Pharm. – 2000. – Vol. 57, № 17. – P. 1616–1623.
37. Delmas M.C. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence, and regression / M.C. Delmas, C. Larsen, B. Benthem // AIDS. – 2000. – 14 : 12. – P. 1775–84.
38. Holmes K., Stamm W. Lower gen-

ital tract infection syndromes in women / In K. Holmes, F. Sparling, S. Lemon et al. (eds.), Sexually Transmitted Diseases. 3rd edn. New York, NY: McGraw-Hill. – 1999. – P. 766.
39. Imam N. Hierarchical pattern of mucosal Candida in HIV-seropositive women / N. Imam, C.J. Carpenter, K.H. Mayer et al. // Am J Med. – 1990. – № 89. – P. 142–6.
40. Irwin K.L. Influence of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease / K.L. Irwin, A.C. Moorman, M.J. O'Sullivan // Obstet. Gynecol. – 2000. – 95:4. – P. 525–34.
41. Jamieson D.J. Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study / D.J. Jamieson, A. Duerr, R.S. Klein et al. // Obstet. Gynecol. – 2001. – 98:4. – P. 656–63.
42. Jamieson D.J. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having the HIV infection / D.J. Jamieson, A. Duerr, R. Burk et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – № 1 (186). – P. 21–7.
43. Klevens R.M. Characteristics of women with AIDS and invasive cancer / R.M. Klevens, P.L. Fleming, M.A. Mays, R. Frey // Obstet. Gynecol. – 1996. – 88: 2. – P. 269–73.
44. Kobayashi A. Lymphoid follicles are generated in high-grade cervical dysplasia and have differing characteristics depending on HIV status / A. Kobayashi, T. Darragh, B. Herndier et al. // Am. J. Pathol. – 2002. – 160 : 1. – P. 151–64.
45. Ledru S. HIV infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis / S. Ledru, N. Meda, E. Ledru et al. // Lancet. – 1997. – 350:9086. – P. 1251–2.
46. Lomalisa P. Human immunodefcency virus infection and invasive cervical cancer in South Africa / P. Lomalisa, T. Smith, F. Guidozzi // Gynecol. Oncol. – 2000. – 77:3. – P. 460–3.
47. Maiman M. Vaginal 5-fluorouracil for high-grade cervical dysplasia in human immunodeficiency virus infection: a randomized trial / M. Maiman, D.H. Watts, J. Andersen et al. // Obstet. Gynecol. – 1999. – 94: 6. – P. 954–61.
48. Massad L.S. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV. Women's Interagency HIV Study Group / L.S. Massad, K.A. Riester, K.M. Anastos J. // AIDS. 1999. – 21 : 1. – P. 33–41.
49. Mertz G.J. Herpes simplex virus. In.: Galasso G.J., Whitley R.J., Merigan T.C. (Eds.). Antiviral agents and viral diseases of man. 3 rd ed. Raven Press. New York,1990.
50. Moodley P. Trichomonas vaginalis is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus / P. Moodley, D. Wilkinson, C. Connolly et al. // Clin. Infect. Dis. – 2002. – 34:4. – P. 519–22.
51. Mostad S.B. Cervical shedding of herpes simplex virus in human immunodeficiency virus-infected women: effects of hormonal contraception, pregnancy and vitamin A deficiency // Mostad S.B., Kreiss J.K., Ryncarz A.J. et al. // J. Infect. Dis. – 2000. – 181 : 1. – P. 58–63.
52. Palefsky J.M. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiencyvirus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women / J.M. Palefsky, H. Minkoff, L.A. Kalish et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 1999. – 91:3. – P. 226–36.
53. Phelps R. Incidence of lung and invasive cervical cancer in HIV-infected women // R. Phelps, D.K. Smith, L. Gardner et al. // In Programand Abstracts of the 13th International Conference on AIDS, Durban, South Africa, July 9–14, 2000.
54. Sweet R.L. Infectious diseases of the female genital tract (4th edition) / R.L. Sweet, R.S. Gibbs. – Philadelphia, 2002. – P. 719.
55. Uberti-Foppa C. Evaluation of the detection of human papillomavirus genotypes in cervical specimens by hybrid capture as screening for precancerous lesions in HIV-infected women / C. Uberti-Foppa, M. Origoni, M. Maillard et al. / J. Med. Virol. – 1998. – № 56. – P. 133–7.
56. Watts D.H. Human immunodeficiency virus // In: High risk pregnancy. Management options. – Ed. by Jamens D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B. – Philadelphia, 2006. – P. 620–635.
57. Weber T. Prevalence of invasive cervical cancer among HIV-infected and uninfected hospital patients, 1994–1995 / T. Weber, K. Chin, J.S. Sidhu & R.S. Janssen // In Program and Abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Chicago, IL, 1998. – Abstract 717.
58. WHO. Priority interventions: HIV/AIDS prevention treatment and care in the health sector // World Health Organization. 2008. – 128 p.
59. www.healthright.org.ua

ОТКРЫТ СЕКРЕТ ПЕРИОДИЧЕСКИХ «ВОЗВРАЩЕНИЙ» ГЕРПЕСА НА ГУБАХ

Неблагоприятные психологические условия в семье, когда мать нервничает и не справляется со своими обязанностями, приводят к повышенной тревожности у девочек, когда они достигают совершеннолетия, установили ученые из США, труд которых опубликован в журнале Nature Neuroscience.

Исследователи из университета Висконсин-Мэдисон обнаружили, что депрессия у матери негативно сказывается на состоянии младенца женского пола, увеличивая производство гормона стресса - кортизола, что в итоге, к 14-летнему возрасту, приводит к нарушению взаимосвязи между областями головного мозга, ответственными за регулировании эмоций. К 18 годам эти сдвиги приводят к высокому уровню подростковой тревожности, что мешает нормальным социальным взаимоотношениям.

При этом у мальчиков такие изменения не происходят.

Чтобы сделать эти выводы, ученые исследовали снимки головного мозга детей в состоянии покоя. Матери участников эксперимента, по их собственным свидетельствам, испытывали стресс в первые месяцы жизни ребенка. Сюда относятся, как проблемы с супругом, так и страх перед родительством, а также финансовые затруднения в семье.

Всего исследованием было охвачено 570 детей 1990-1991 года рождения из Мэдисона или Милуоки, которым сейчас 21-22 года.

Исследуя данные снимки, ученые обнаружили, что у девочек в младенчестве испытывавших влияние материнского стресса, высокий уровень кортизола может изменять развивающийся мозг, ослабляя связи между переднелобной частью коры головного мозга и миндалевидным телом головного мозга, чем объясняется порядка 65% различных уровней подростковой тревожности.

http://www.gazeta.ru

Перспективи використання убіхінону в онкологічній практиці

І.Ф. Хурані, Т.В. Ткачук, Т.Ю. Губанова, Л.В. Кушнір
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

В огляді розкрито механізм дії коензиму Q10 (убіхінону) та висвітлені сфери його застосування в кардіології, неврології, гастроентерології. Детально описано участь коензиму Q10 в біоенергетичному обміні клітини. Показана роль оксидантного стресу в розвитку ускладнень хіміопроменевого лікування пухлин. Визначені перспективи застосування убіхінону в онкологічній практиці.
Ключові слова: *хіміопроменева терапія, убіхінон.*

Хіміотерапія в сучасній онкології поряд з оперативним втручанням і променевим впливом є одним із найважливіших компонентів лікування. Клінічна онкологічна практика в останні роки активно розвивається в напрямку покращання якості життя хворих на фоні протипухлинного лікування та після його завершення. Удосконалення хіміотерапевтичного лікування відбувається як шляхом підвищення його ефективності, так і попередження або мінімізації пошкоджувальної дії цитостатиків на нормальні тканини і функції організму.

Більшість хіміопрепаратів не мають органоспецифічної дії, максимальний пошкоджувальний вплив їх спрямовано на клітини з високою проліферацією. До цієї категорії, окрім пухлинних, потрапляють нормальні клітини – попередники гемопоезу, епітелій слизових оболонок травного тракту, волосяних фолікулів, а також клітини тканин з високою регенеративною активністю. Як наслідок серед найбільш поширених побічних ефектів застосування цитостатиків відзначають мієлодепресію, мукозити, алопецію та диспепсичний синдром. Окрім зазначених ускладнень, для цілої низки протипухлинних препаратів характерна токсична дія на окремі органи і тканини (кардіотоксична, нейротоксична, гепатотоксична, нефротоксична, пульмотоксична та порушення коагуляції) [15].

В основі механізму пошкоджувальної дії цитостатиків лежить посилене утворення в організмі активних форм кисню, які залежно від концентрації здійснюють прямо протилежні біологічні ефекти: при нормальній концентрації – регуляторний, при надлишковій – токсичний. [5, 29].

Фізіологічна роль активних форм кисню полягає в підтриманні стабільності клітинного гомеостазу і складу внутрішнього середовища організму – аутолізу, запобіганні злоякісній трансформації клітин, елімінації ксенобіотиків. Активні форми кисню здійснюють також бактерицидний вплив, модулюють енергетичні процеси, проліферацію та диференціацію клітин, синтез простагландинів та лейкотрієнів, транспорт іонів, активність термінального дихального ланцюга мітохондрій [21].

Підвищення рівнів активних форм кисню ініціює посилення процесів перикисного окиснення ліпідів і накопичення надлишків радикалів, які в свою чергу посилюють вільнорадикальне перикисне окиснення, яке поєднується зі зниженням дихального контролю мітохондрій і зниженою активністю ферментів дихального ланцюга [2].

Токсична дія активних форм кисню посилюється паралельним виснаженням та зниженням ефективності функціонування біологічних антиоксидантних систем утилізації і детоксикації активних форм кисню та вільних радикалів, які включають низькомолекулярні жиророзчинні природні антиоксиданти – токоферол, убіхінон (коензим Q10) і високомолекулярні біоантиоксиданти. Неспроможність тканинних фондів антиоксидантних механізмів призводить до численних пошкоджень клітинних мембран, зниження активності антиоксидантних ферментів, посилених витрат вітамінів та інших антиоксидантів, порушення елімінації яких спричиняє пошкодження нуклеїнових кислот та індукцію хромосомних аберацій [12, 16].

Із викладеного вище випливає досить обґрунтований висновок щодо доцільності профілактики і корекції ускладнень цитостатичної терапії шляхом включення до схем лікування онкологічних хворих м'яких, нетоксичних засобів природного походження з вираженими антиоксидантними та мембраностабілізувальними властивостями, які б регулювали фізіологічні процеси, забезпечували протекторний ефект в умовах значного посилення ендогенної продукції вільних радикалів, нормалізували імунологічний статус організму, регулювали його детоксикаційну та метаболічну функції, здійснювали біостимулювальний вплив.

Такими характеристиками володіють природні та синтетичні антиоксиданти. Різні класифікації по-різному групують лікарські препарати цього класу, але загальним для них вважається виділення антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази та ін.) та ендогенних антирадикальних з'єднань, в які включають коензим Q10, глутатіон, альфаліпоєву кислоту, вітаміни (аскорбінову кислоту, ретинол, альфа-токоферол, бета-каротин). Інші групи представляють гормони (мелатонін), каротиноїди, біфлавоноїди, синтетичні препарати (дибунол, емоксипін, полідигідрофенілентіосульфонат натрію, пробукол, диметилсульфоксид та ін.) [13]. Слід зазначити, що не всі з них використовують у клінічній практиці через нестабільність низки з'єднань або недостатню терапевтичну ефективність.

Одним із найбільш перспективних, вивчених антиоксидантів, який викликає стабільний інтерес учених та лікарів усього світу, є убіхінон (коензим Q10). В його відношенні накопичена значна доказова база. Багатолітній світовий досвід спостереження за пацієнтами, які вживали коензим Q10, підтверджує його безпечність та ефективність [6].

Коензим Q10 (синоніми – кофермент Q10, убіхінон) відноситься до надзвичайно поширених коферментів, який бере активну участь у життєдіяльності всіх органів і систем організму людини. Звідси і його назва, утворена злиттям двох слів: ybiquitous (повсюдний) і quinine (хінон).

Коензим Q10 уперше був виділений із мітохондрій бичачого серця американським ученим Фредериком Крейном в 1957 р. [26]. У 1958 р. К. Фолкерс визначив його структуру. А в 1978 р. Пітер Мітчел запропонував схему, що пояснює участь коензиму Q10 в електронному транспорті в мітохондріях і в трансмембранному переносі протонів з матрикса мітохондрій у міжмембранний простір, за що вчений отримав Нобелівську премію [4, 21].

На сьогодні доведено, що синтез Q10 відбувається в печінці з амінокислоти тирозину за участю 7 вітамінів (С, B_2,

B_3, B_6, B_{12}, фолієвої і пантотенової кислот) та низки мікроелементів, регулюється декількома ферментними системами [31].

Коензим Q10 – це кофермент внутрішніх мітохондріальних ферментних комплексів, які беруть активну участь в окисному фосфорилюванні та синтезі АТФ.

Не менш важливою є друга функція убіхінону – антиоксидантна. До теперішнього часу надії дослідників на попередження окиснення клітинних мембран були пов'язані з вітамінними антиоксидантами, особливо з вітаміном Е [14, 17]. Проте накопичується все більше даних, що убіхінон є одним з найбільш важливих антиоксидантів, оскільки він є єдиною відомою на сьогодні ліпофільною, ендогенно синтезувальною речовиною, яка має здатність під дією ферментних систем організму самостійно відновлювати свою антиоксидантну активність, тобто із окисненої форми (убіхінол Q10) переходити у відновлену форму (убіхінон Q10). У той час як інші антиоксиданти окиснюються незворотно. Тому співвідношення убіхінол Q10/ убіхінон Q10 можна розглядати як один із важливих показників стану антиоксидантної системи організму. У практично здорової людини величина цього коефіцієнта дорівнює 3,7±1,3%, а при різних захворюваннях – збільшується в 1,5–2 рази [7, 25].

Коензим Q10 взаємодіє з вільними радикалами, призводить до зниження рівня супероксиду і тим самим інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів біомембран і ліпопротеїдів циркулюючої крові, а також окиснення ДНК і білків організму [40].

Суттєвим є також той факт, що коензим Q10 впливає на експресію генів, пов'язаних з клітинним метаболізмом, передачею сигналів від клітини до клітини, регулює фізико-хімічні властивості мембран і ендотеліальну функцію, модулює кількість бета-інтегринів на поверхні моноцитів крові [3, 31].

Убіхінон посилює фагоцитарну активність макрофагів, підвищує кількість гранулоцитів у кістковому мозку і в плазмі крові, підвищує кількість імуноглобулінів, підтримує функцію загрудинної залози, стимулює процеси кровотворення [7, 31].

Найбільша кількість коензиму Q10 міститься в мітохондріях клітин органів з високими енергетичними затратами та метаболічною активністю – в серці, печінці, нирках, м'язах, підшлунковій залозі [8].

Рівень коензиму Q10 в цілому відображає його вміст у тканинах. Нормальна концентрація убіхінону в плазмі крові становить 1 мг/мл. Ресурси коензиму Q10 поповнюються також внаслідок його екзогенного надходження в організм, тобто з харчовими продуктами, в основному тваринного походження, такими, як м'ясо, печінка, серце бика, риба. Також коензим Q10 міститься в субпродуктах, овочах (шпинат, брокколі), бобових, рослинній олії (ріпаковій, кунжутовій, соєвій) [9, 34].

Для того щоб збільшити концентрацію коферменту і отримати терапевтичний ефект, дорослим необхідно вживати як мінімум 100 мг/день. Однак навіть у разі споживання великої кількості багатих на убіхінон продуктів, досягнути рівня, необхідного для нормального функціонування організму досить складно. Із звичайною їжею можна отримати лише від 5 до 15 мг коензиму на день. І при цьому навіть для отримання 15 мг/добу в щоденний раціон необхідно включити 200 г сардин, 400 г телятини або 500 г арахісу [9].

Клінічними дослідженнями встановлено, що розвиток багатьох обмінних і дистрофічних захворювань, патології імунної системи, передчасного старіння, надмірної маси тіла тісно пов'язані з недостатнім енергоутворенням в організмі і пошкодженням клітинних генераторів енергії [23].

Зниження концентрації убіхінону в плазмі супроводжує низку патологічних станів, переважно серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, злоякісні новоутворення, хронічні обструктивні захворювання легень, хронічні ураження печінки, парадонтоз. До зменшення коензиму Q10 в плазмі може призвести ціла низка лікарських препаратів [32].

Дефіцит убіхінону відіграє значну роль для всіх органів і систем організму, але в першу чергу для серцево-судинної системи, оскільки кардіоміоцити потребують високих енергетичних затрат [1]. Слід зазначити, що до сьогоднішнього дня накопичений достатній експериментальний і клінічний досвід впливу коензиму Q10 на серцево-судинну систему. У дослідженнях доведено, що в разі зниження рівня коензиму Q10 на 25% клітини відчувають дефіцит енергії і погіршується метаболізм серцевого м'яза, створюються сприятливі умови для розвитку новоутворень, в тому числі злоякісних. Зниження вмісту коензиму Q10 на 75% призводить до загибелі клітин [7, 26, 25].

На сьогоднішній день результати клінічних досліджень свідчать про ефективність використання коензиму Q10 в комплексній терапії застійної серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, ІХС (стенокардії, інфаркту міокарда, постінфарктного кардіосклерозу), міокардіодистрофії різноманітного ґенезу, стану після імплантації електрокардіостимулятора, вад серця, міокардитів (токсичних, алергійних, медикаментозних), а також діастолічної дисфункції міокарда [9].

Зниження концентрації коензиму Q10 при серцево-судинних захворюваннях стало підставою для ствердження провідної ролі цього біологічного субстрату в якості кардіопротектору.

Важливими ланками патогенезу застійної серцевої недостатності є порушення внутрішньоклітинного метаболізму макроергів та активація вільнорадикальних реакцій, що в свою чергу запускає каскад процесів, які спричинюють прогресування застійної серцевої недостатності. Саме виснаження енергозабезпечення міокарда є домінувальною ознакою серцевої недостатності і зумовлює ефективність застосування препаратів коензиму Q10 в комплексній терапії цього захворювання [35].

Додавання коензиму Q10 до стандартної фармакотерапії хворих з хронічною серцевою недостатністю разом із діуретиками, вазодилататорами, серцевими глікозидами сприяє нормалізації ударного об'єму, серцевого індексу, кінцево-діастолічного тиску, зменшення ціанозу, набряків, усуненню порушень функції легень, печінки, запобігає виникненню аритмій, безсоння, запаморочення, енурезу [4].

У найбільшому відкритому постмаркетинговому багатоцентровому дослідженні групою італійських учених – Baggio і співавторами були вивчені результати впливу коензиму Q10 на виживаність хворих із хронічною серцевою недостатністю, а також безпечність даного препарату в складі комбінованої терапії 2359 хворих зі стабільною стенокардією напруження ХСН II і III ФК, які знаходились під спостереженням 3 міс, протягом яких вживали коензим Q10 в дозі від 50 до 150 мг/добу. У порівнянні з вихідним станом у більшості хворих було відзначено достовірне зменшення набряків (78,6%), задишки, ціанозу (78,1%), запаморочень (73,1%), аритмій (63,4%), безсоння (66,28%) [33].

В іншому дослідженні встановлено, що коензим Q10 запобігає прогресуванню дилатаційної кардіоміопатії, покращує морфологічні характеристики міокарда (відновлюється механізм Франка–Старлінга, покращується сила скорочень серцевого м'язу) [36].

Механізм гіпотензивної дії коензиму Q10 зумовлений, мабуть, його властивостями антиоксиданту, які полягають в зменшенні проявів окисного стресу в ендотелії за рахунок відновлення NO-залежної ендотелійзалежної вазодилатації,

знижуючи периферійний опір, що забезпечує зазначений вище ефект [3].

Під час дослідження ефективності застосування коензиму Q10 в комплексі з базовою терапією у хворих на гіпертонічну хворобу спостерігали зниження систолічного артеріального тиску на 17 мм рт.ст., діастолічного артеріального тиску – на 10 мм рт.ст., покращання роботи серця в систолі та діастолі, а також запобігання ремоделюванню міокарда [18, 22].

Результати клінічних досліджень свідчать про наявність антиангінальної активності у коензиму Q10. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні з перехресним протоколом у пацієнтів, які вживали препарат коензим Q10 в дозі 150 мг/добу протягом 4 тиж, достовірно зменшилась депресія сегмента *ST*, а також зменшилась частота нападів стенокардії, знизилась потреба в застосуванні нітрогліцерину, підвищилась толерантність до фізичних навантажень [3, 20].

Було встановлено, що застосування коензиму Q10 в поєднанні з препаратами селену у хворих на ІХС нормалізують тривалість *Q–T* і зменшують електричну нестабільність міокарда [10].

Ще одним важливим напрямком клінічного застосування коензиму Q10 є профілактика та лікування атеросклерозу. Коензим Q10 здійснює прямий антиатерогенний ефект, достовірно підвищуючи резистентність ліпідів плазми до перикисного окиснення і зменшуючи їхню пошкоджувальну дію на ендотелій, сприяє мінімізації розмірів атеросклеротичних змін в аорті [3, 14, 18].

В останні роки досить активно обговорюються питання поєднаного застосування препаратів коензиму Q10 і статинів. Блокуючи синтез холестерину на рівні утворення мевалонової кислоти, статини можуть блокувати синтез інших речовин, в тому числі коензиму Q10 [11].

Аторвастатин у разі вживання в дозі 10 мг/добу протягом 16 тиж знижував вміст у плазмі коензиму Q10 на 42%, а при сумісному застосуванні з убіхіноном цей показник підвищувався на 127% [6]. Аналогічні дані отримані відносно ловастатину, симвастатину, правастатину, розувастатину, які знижували рівень коензиму Q10 на 54–80% [3, 27].

Тому доцільним вважається призначення статинів з препаратами убіхінону, що допоможе зберегти запаси коферменту та скоригує його статин-індукований дефіцит.

Окрім кардіопротекторного ефекту убіхінон володіє вазопротекторними властивостями, зменшує ендотелійзалежну дилатацію та підвищує активність антиоксидантних ферментів у хворих з цукровим діабетом [4].

Зниження концентрації убіхінону негативно позначалось на механізмах коагуляції крові. При нормальних концентраціях есенціальних жирних кислот (пальмітоолеїнової та ейкозопентаєнової), що підтримують нормальний баланс про- та антикоагулянтних факторів, зниження концентрації убіхінону порушувало цю рівновагу. Коензим Q10 сприяв нормалізації гемостазу. Додавання препаратів коензиму Q10 до фармакотерапії з варфарином не зменшувало ефективність останнього [4].

У спектрі органопротекції коензимом Q10 важливу роль надають його гепатопротекторним властивостям. Виявлений суттєвий позитивний вплив коензиму Q10 на структурні зміни печінки, а саме нормалізацію її розмірів, зменшення лінійних та об'ємних показників кровотоку [17].

Широкого застосування убіхінон набув і в неврологічній практиці. Коензим Q10 покращує енергетичне забезпечення клітин нервової системи. У тих випадках, коли хворі скаржаться на апатію, слабкість, дратівливість, безсоння, хронічну втому, тривожні стани, убіхінон допомагає покращити загальний стан. Є повідомлення, що при вживанні коензиму Q10 в дозі 150 мг/добу у 61,3% пацієнтів більше як на 50% скоротилась частота нападів головного болю [37].

У дітей та підлітків, які скаржилися на напади мігрені та погіршення пам'яті, прийом коензиму Q10 в дозах 1–3 мг/добу не тільки зменшував прояви мігрені, але і покращував когнітивні функції [24]. Можливість лікування мігрені у дорослих коензимом Q10 в дозі 300 мг/добу було продемонстровано в ході рандомізованого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження в Швейцарії [30].

При включенні в фармакотерапію паркінсонізму убіхінону в дозі 1200 мг/добу відзначалось сповільнення прогресування захворювання. У даному випадку коензим Q10 сприяє запобіганню явищ апоптозу, посилює активність дихального ланцюга мітохондрій, сприяє відновленню рівня дофаміну [41].

У 1990 році з'явилось повідомлення про те, що у хворого з проявами шизофренії на фоні застосування комбінації препаратів убіхінону і нікотинової кислоти зник мутизм, а в іншої пацієнтки коензим Q10 допоміг в боротьбі з манією переслідування та агресивною поведінкою [7].

Також в літературних джерелах є повідомлення про доцільність включення коензиму Q10 в комплексну фармакотерапію хвороби Дауна, що сприяє зменшенню проявів захворювання, а також про ефективність препарату при мітохондріальній енцефалопатії та мітохондріальній міопатії.

Коензим Q10 покращує метаболізм енергії в м'язах пацієнтів з поліомієлітом. Досить ефективний при повільно прогресуючому розсіяному склерозі, полінейропатіях різноманітного генезу, невритах, невралгіях, істеричних станах.

Включення в лікування пацієнтів з пародонтозом протягом 3 тиж коензиму Q10 сприяло зменшенню припухлості, кровоточивості, гіперемії, розрихлення ясен, неприємних виділень з рота [6].

На особливу увагу заслуговує здатність коензиму Q10 знижувати токсичність деяких препаратів. Як відомо, більшість препаратів, які використовують у сучасній медичній практиці здійснюють негативний інгібувальний вплив на дихальний ланцюг мітохондрій. При цьому встановлено, що точкою впливу подібних фармакологічно активних з'єднань звичайно є ті ж самі ділянки дихального ланцюга, в яких відбувається транспорт електронів між коензимом Q10 та іншими електронними переносниками. Тому, якщо з допомогою убіхінону оптимізувати роботу внутрішньоклітинних ферментних систем, то синтез коензиму Q10 зросте, і відповідно токсичність препаратів буде суттєво зменшена. Прикладом можуть слугувати результати рандомізованого дослідження, в яких зазначено захисний ефект коензиму Q10 в дозі 100 мг/добу при кардіотоксичній терапії антрациклiном у дітей з гострим лімфобластним лейкозом і неходжкінською лімфомою [39].

Призначення убіхінону дозволяє знизити дозу базових глюкокортикостероїдів при лікуванні бронхіальної астми [4].

Препарати коензиму Q10 рекомендують включати в схеми лікування хвороб сечовидільної системи. За матеріалами порівняльного рандомізованого дослідження, після курсу лікування пієлонефриту у дітей убіхінон сприяв зменшенню симптомів інтоксикації, покращанню загального стану та швидшому перебігу періоду видужування [6].

Таким чином, аналіз сучасних літературних даних свідчить, що убіхінон є унікальною і досить необхідною речовиною, основна роль якого полягає в процесах клітинного енергообміну. Виконуючи коферментну та антиоксидантну функції, препарат успішно використовують у лікувальних та профілактичних програмах при різноманітних захворюваннях у дорослих і дітей.

Найбільш значні порушення в системі перикисного окиснення ліпідів – антиоксидантної системи настають під

час проведення та після завершення спеціальних методів лікування онкологічних хворих, а саме хіміотерапевтичного та хіміопроменевого. Пролонгована активність пероксидації мембранних ліпідів призводить до порушення структурно-функціональної організації мембран, пригнічення в біомембранах продуктів обміну, і як наслідок зниження адаптивно-компенсаторних механізмів, що є однією із пускових ланок негативних наслідків цитостатичної терапії.

Токсичність впливає на загальний стан хворого та якість його життя у такий термін після завершення хіміотерапевтичного лікування, коли на перший план виступають завдання соціальної реадаптації та відновлення працездатності, тому питання доцільності використання препаратів коензиму Q10 в якості терапії супроводу онкологічних захворювань є досить актуальним напрямком досліджень. Адже питання профілактики, мінімізації та корекції мієло-, кардіо-, гепато-, пульмо- та інших видів токсичності хіміопрепаратами є надзвичайно важливими як у медичному, так і у соціальному аспектах.

До того ж убіхінон не тільки не знижує цитостатичний ефект хіміопроменевої терапії, але і сам володіє антибластомним ефектом. Датськими вченими були проведені успішні клінічні дослідження, в результаті яких було доведено, що використання убіхінону в дозі 390 мг у хворих на рак грудної залози призводить до регресії пухлини, а у випадках використання убіхінону у пацієнток з метастатичним раком грудної залози спостерігалось зникнення метастазів [38].

Перспективы применения убихинона в онкологической практике

И.Ф. Хурани, Т.В. Ткачук, Т.Ю. Губанова, Л.В. Кушнир

В обзоре раскрыт механизм действия коэнзима Q10 (убихинона) и освещены сферы его применения в кардиологии, неврологии, гастроэнтерологии. Подробно описано участие коэнзима Q10 в биоэнергетическом обмене клетки. Показана роль оксидантного стресса в развитии осложнений химиолучевого лечения опухолей. Намечены перспективы применения убихинона в онкологической практике.

Ключевые слова: *химиолучевая терапия, убихинон.*

Perspectives of use of ubiquinone in oncology practice

T.V. Tkachuk, T. Gubanova, L.V. Kushnir

In the review the mechanism of coenzyme Q10 (ubiquinone) activity is revealed and the scopes of its application in cardiology, neurology, gastroenterology are shown. Participation of coenzyme Q10 in bioenergetic cell metabolism is described in detail. The role of oxidative stress in complications development of chemo-radiation treatment of tumors was shown. The perspectives of ubiquinone application in oncology practice were charted.

Key words: *chemo-radiotherapy, ubiquinone.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Применение Коэнзима Q10 в кардиологической практике / Д.М. Аронов// РМЖ. – 2004. – № 12 (15). – С. 905–909.
2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологи / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – К.: Чернобыльинтеринформ. – 1997. – 423 с.
3. Горохова С.Г. Сердечно-сосудистый континуум: возможности коэнзима Q10 в коррекции окислительного стресса/ С.Г. Горохова// Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 10. – С. 61–67.
4. Горчакова Н. Препарати коензиму Q у медичній практиці: розвиток досліджень / Н. Горчакова // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 10. – С. 36–43.
5. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме ткани при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопр.мед.химии. – 2001. – № 6. – С. 561–581.
6. Ключников С.О. Убихинон (коэнзим Q10). Клинические аспекты/ С.О. Ключников, Е.Г. Гнетнева //Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 86–87.
7. Ключников С.О. Убихинон (Коэнзим Q10): теория и клиническая практика/ С.О. Ключников, Е.С. Гнетева// Педиатрия: Журнал им. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 103–110.
8. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований / О.С. Медведев, Е.И. Каленикова, Е.А. Городецкая [и др.]. – РМЖ. – 2009. – № 17 (18). – С. 1177–1181.
9. Кравцова Л.А. Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q10 в кардиологической практике/ Л.А. Кравцова, М.А. Школьникова// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – М., 2008. – Том 53, № 1. – С. 51–57.
10. Лакомкин В.Л. Защитное действие убихинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца / В.Л. Лакомкин, О.В. Коркина, В.Г. Цыпленкова // Кардиология. – 2002. – Т 42, № 12. – С. 51–55.
11. Ланкин В.З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra./ В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков// Кардиология. – 2000. – Т. 44, № 2. – С. 72–81.
12. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях/ В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М.: 2001. – 78 с.
13. Окислительный стресс. Антиоксиданты и прооксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Слово. – 2006. – 106 с.
14. Опыт применения коэнзима Q10 в комплексной терапии ишемической болезни сердца с дислипидемией / О.Л. Белая, В.И. Калмыкова, Л.А. Иванова, Л.Г. Кочергина // Клиническая медицина. Научно-практический журнал. – 2006. – № 5. – С. 59–62.
15. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова. – М.: Практическая медицина. – 2011. – 512 с.
16. Савина Е.В. Антиоксидантная система и перикисное окисление липидов у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком молочной железы/ Е.В. Савина, Е.М. Соломинская, И.В. Кондакова // Рос.онкол.журн. – 2001. – № 1. –С. 20–22.
17. Сидорова Н.Н. Влияние комплексных биологических препаратов Момордика композитум и Убихинон композитум на показатели углеводного и липидного обмена, функциональное состояние левого желудочка, печеночный кровоток и функцию эндотелия у больных с метаболическим синдромом/ Н.Н. Сидорова// БТ Биологическая терапия. – 2004. – № 3/4 – С. 29–35.
18. Сизова Ж.М. Возможности применения убихинона в лечении артериальной гипертонии / Ж.М. Сизова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 48–54.
19. Сизова Ж. Комплексная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Ж. Сизова // Врач. – 2011. – № 8. – С. 31–34.
20. Харченко А.В. Применение Кудесана у больных ишемической болезнью сердца/ А.В. Харченко, В.Г. Шарова// Атмосфера. Кардіологія. – 2007. – № 1. – С. 15–22.
21. Шилов А. Коэнзим Q10 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А. Шилов, М. Мельник, Е. Воеводина // Врач. – 2010. – № 10. – С. 35–37.
22. Щербакова А.Г. Оценка качества жизни при включении коэнзима Q в схему лечения больных артериальной гипертонией женщин с повышенным риском сердечно-сосудистых ослонений / А.Г. Щербакова, О. Сигитова // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 12. – С. 19–21.
23. Beal M.F. Coezyme Q10 administration and its potential for treatment of neurodegenerative diseases/ M.F. Beal // Biofactors. – 1999. – Vol. 9. – P. 261–266.
24. Coenzyme Q10 defficiense and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine / A.D. Hershey, S.W. Pawers, A.L. Vockell [et al.]. – Headache. – 2007. – Vol. 47, № 1. – P. 73–80.
25. Coenzyme Q10 protect the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients/ F.L. Rosenfeldt, S. Pepe, A. Linnane [et al.]. – Acad. Sci. – 2002. – Vol. 959. – P. 355–359.
26. Crane F.L. Isolation of a quinine from beef heart mitochondria/ F.L. Crane, Y. Hatefi, C. Widmer// Biochimica et Biophys. Acta. – 1957. – Vol. 25. – P. 220–221.
27. Deichmann R. Coenzime Q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction/ R. Deichmann, C. Lavie, S. Andrews// Ochsner J. – 2010.– Vol. 10. – P. 16–21.
28. Digiesi V. Effect of coenzyme Q10 on esential arterial hypertension/ V. Digiesi, F. Cantini, B. Brodbeck //Curr Ther Res. – 1990. – Vol. 47. – P. 841–845.
29. Effects of radical oxygen species and NO: formation of intracellular hypoxia and activation of matrix metalloproteinases in tumor tissues/

A. Burlaka, Ganustvich, E. Sidorik, S. Osinsky// Exp Oncol. – 2006. – Vol. 28. – P. 49–53.
30. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial/ P.S. Sandor, L. Di Clemente, G. Coppola [et al.]. – Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 713–715.
31. Ernster L. Biomedical, physiological and medical aspects of ubiquinone function/ L. Ernster, G. Dallner// Biochim Biophys Acta. – 1995. – Vol. 1271. – P. 195–204.
32. Evidence of Plasma CoQ10 – Lowering Effect by HMG-CoA Reductase Inhibitors: A double blind, placebo-controlled study/ G. Ghirlanda, A. Oradei, A. Manto [et al.]. – Clin Pharmacol J. – 1993. – Vol. 33, № 3. – P. 226–229.
33. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. CoQ10 Drug Surveillance Investigators/ E. Baggio, R. Gandini, A.C. Plancher [et al.]. – Mol Aspects Med. – 1994. – Vol. 15. – P. 287–294.
34. Mattila P. Coenzimes Q9 and Q10:Contents in foods and dietary intake/ P. Mattila, J. Kumpulainen// J Food Comp Anal. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 409–417.
35. Morisco C. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congrestive heart failure: A long-term multicenter randomized study. Seventh Internathional Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q / C. Morisco, Trimarco, M Condorelli// The Clinical Investigator. – 1993. – Vol. 71. – P. 134–136.
36. Mortensen S.A. Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q10 (ubiquinone)/ S.A. Mortensen // Clin. Investing. – 1993. – Vol. 71 (Suppl.8). – P. 116–123.
37. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive/ T.D. Rozen, M.L. Oshinsky, C.A. Gebeline [et al.]. – Cefalgya. – 2002. – Vol. 22, № 2. – P. 137–141.
38. Progress on therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases / K .Lockwood, S. Moesgaard, T. Yamamoto, K. Folkers// Biochem Biophys Res Commun. – 1995. – Vol. 212 (1). – P. 172–177.
39. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracycline cardiotoxicity:Control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma/ Larussi A. [et al.]. – Molec.Aspects Med. – 1994. – Vol. 15. – P. 207–212.
40. Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with ievei of CoQ10 deficiency/ C.M. Quinzii, L.C. Lopez, R.W. Gilcerson [et al.]. – FASEB J. – 2010. – Vol. 24. – P. 3733–3743.
41. Shults C.W. Possible role of coenzyme Q10 in the etiology and treatment of Parcinsons disease/ C.W. Shults, R.H. Haas, M.F. Beal // Biofactors. – 1999. – Vol. 9. – P. 267–272.
42. Weber C. Coenzime Q10 in the dietdaily intake and relative bioavailability/ C. Weber, A. Bysted, G. Holmer// Mol Aspects Med. – 1997. – Vol. 18 – P. 251–254.

БЕРЕМЕННОСТЬ НЕ ПОВОД ПРЕКРАЩАТЬ ПРИЕМ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Немало женщин, страдающих астмой, узнав о наступившей беременности, самовольно прекращают прием антиастматических средств. Руководствуясь заботой о здоровье будущего ребенка, они, между тем, могут причинить ему большой вред.

Любые изменения в режиме приема лекарственных средств, облегчающих течение астмы, можно проводить лишь после консультации с лечащим врачом - в противном случае можно причинить плоду реальный вред, утверждают голландские исследователи.

Ученые из университета голландского города Гронинген (University of Groningen) изучали медицинскую информацию о течении и исходе беременности у 25 000 жительниц Нидерландов в период с 1994 по 2009 год. Более 2 000 из них в это время назначались препараты для лечения астмы.

Авторы обнаружили, что с 1994 по 2003 год число рецептов, выписанных женщинам-астматикам, было одинаковым до наступления беременности, во время ее и после родов.

Однако в последующие годы (с 2004 по 2009) стала прослеживаться особая тенденция - количество рецептов на лекарства от астмы, выписанных на протяжении первого триместра было ниже в среднем на 30% по сравнению с тем, как женщины-астматики получали такие рецепты до беременности и после родов.

Более внимательно изучение этого явления показало, что с наступлением беременности женщины-астматики начинали избегать приема препаратов-бронходиляторов, а также комбинаций таких лекарств с кортикостероидами.

Авторы считают, что подобное явление было вызвано необоснованными опасениями женщин повредить здоровью будущего ребенка, хотя отказ от лекарств грозил гораздо большим вредом и плоду, и беременной.

"Возобновление астматических приступов во время беременности грозит организму плода кислородным голоданием, задержкой развития и недостаточным весом при появлении на свет", - предостерегает руководитель этой научной работы профессор Присцилла Зетстраван дер Воуде (Priscilla Zetstravan der Woude).

http://www.health-ua.org

Доцільність подальшого культивування кріоконсервованих ембріонів третього дня розвитку при невдалих попередніх спробах використання допоміжних репродуктивних технологій

Ю.П. Вдовиченко, І.Є. Палига, К.В. Граждан
Клініка репродукції людини «Альтернатива», м. Львів

Автори обґрунтовують доцільність подальшого культивування кріоконсервованих ембріонів третього дня розвитку до стадії бластоцисти при невдалих попередніх спробах використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Це дає можливість оцінити якість ембріонів, а також провести селекцію найбільш перспективних ембріонів щодо високого потенціалу розвитку та вірогідної імплантації, що неможливо при ембріотрансфері (ЕТ) кріоконсервованих ембріонів, розморожених у день перенесення. Досліджено кріоконсервовані ембріони 125 пацієнток; вагітність із застосуванням кріоконсервованих ембріонів у стадії бластоцисти досягнута у 49% випадків, на ембріонах 3-ї доби культивування, ЕТ яких відбувся у день розмороження, вагітність спостерігалася у 37,1% випадків. Одержані дані свідчать про покращання результативності циклів ДРТ з використанням кріоконсервованих ембріонів 3-ї доби розвитку, що досягли стадії бластоцисти.

Ключові слова: *кріоконсервовані ембріони, бластоцисти, вітрифікація, вагітність після ДРТ.*

У практиці ДРТ широке застосування отримав метод кріоконсервації. Він вирішує проблеми збереження та подальшого використання надлишкового біоматеріалу, який отримують під час циклів запліднення in vitro. При низьких температурах ембріони зберігаються в життєздатному стані і їх метаболітична активність не порушується, а ефективність використання, тобто рівень імплантації, не поступається програмам використання свіжих ембріонів. Відсоток ембріонів, що вижили після кріоконсервації складає 85–90%. Для проведення процедури кріоконсервації застосовували метод вітрифікації, що комбінує використання висококонцентрованих розчинів кріопротекторів та практично миттєвого охолодження шляхом занурення зразків безпосередньо у рідкий азот. Основною перевагою даного методу є мінімізація формування кристаликів внутрішньоклітинного льоду, котрі можуть пошкодити структури клітини. Крім того, вітрифікація характеризується відсутністю небажаних осмотичних ефектів дегідратації та регідратації внаслідок позаклітинного кристалоутворення. Метод є швидким, простим у виконанні та не потребує вартісного програмного обладнання.

Проблема використання кріоконсервованих ембріонів полягає в тому, що дуже важко визначити ембріон зі збереженим високим потенціалом розвитку та імплантації на момент розмороження та ЕТ. Ембріон може добре перенести кріоконсервацію, проте часу від моменту розмороження до ЕТ може бути недостатньо, щоб побачити зміни в розвитку та метаболізмі клітини. Це пов'язано з зупинкою метаболічних процесів під час кріоконсервації, індивідуальним потенціалом кожного ембріона, терміном зберігання, методикою, що використовувалась для кріоконсервації.

Метою даного дослідження був пошук оптимізації відбору ембріонів для ЕТ, що зберегли свій потенціал розвитку та імплантації після кріоконсервації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було створено дві групи пацієнток віком від 30 до 36 років, у яких в циклах ДРТ на свіжих ембріонах отримано негативний результат. Усі пацієнтки мали надлишкові ембріони після циклу ДРТ. Ембріони отримали методом запліднення ICSI та кріоконсервовані за допомогою вітрифікації.

Факторами безпліддя були: трубно-перитонеальний, ендокринний та сукупність факторів.

До початку лікування проводили такі обстеження: збір соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезів, УЗД, клініко-лабораторне, біохімічне та гормональне дослідження.

Перша група – дослідна: розморожені кріоконсервовані ембріони 3-го дня, що культивувались до 5-ї доби (стадії бластоцисти). Для ЕТ були використані ембріони найкращої якості, що зберегли потенціал розвитку та імплантації.

Друга група – контрольна: розморожені кріоконсервовані ембріони 3-го дня. ЕТ відбувся в день розмороження, для ЕТ були використані ембріони, які перенесли кріоконсервацію найкраще.

Середня кількість розморожених ембріонів на одну пацієнтку складала 4–7±1. Середня кількість ембріонів для ЕТ на одну пацієнтку становила 3 ембріона.

Для проведення процедури кріоконсервації застосовували метод вітрифікації. Заморожування, відтаювання, культивування та всі маніпуляції з ембріонами проводили згідно з рекомендаціями та інструкціями виробників середовищ.

Під час кріоконсервації оболонка ембріонів стає більш твердою, що перешкоджає виходу бластоцисти за межі оболонки та зменшує вірогідність імплантації та настання вагітності. Тому після відтаювання для всіх ембріонів був застосований механічний хетчинг, що є додатковим позитивним чинником при культивуванні.

Усі дослідження проводили згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої Асоціації «Етичних принципів наукових та медичних досліджень з участю людини» (2000 р.).

Лікувальні процедури проводили відповідно до нормативних документів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України. Усі пацієнти дали згоду на участь у цих дослідженнях.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами проведених досліджень встановлено, що в дослідній групі у 55 пацієнток було кріоконсервовано та розморожено 310 ембріонів 3-ї доби культивування. Добре перенесли кріоконсервацію 275 ембріонів (88,8%). На 4-й день культивування компактизація та утворення морули відбулися в 180 ембріонах (65,4%). На 5-й день культивування 117 ембріонів доросли до стадії бластоцисти, що склало 65% від загальної кількості.

Більшість бластоцист відповідали нормам якості (2A/A(B)-4 A/A(B)) за класифікацією D. Garder.

Середня кількість ембріонів на ЕТ склала 2,1 ембріона на пацієнтку. Вагітність була зафіксована у 32 пацієнток (58%). З них у 27 пацієнток (49%) вагітність пролонгувалася, біохімічна вагітність спостерігалась у 5 пацієнток (9%).

У контрольній групі у 70 пацієнток було кріоконсервовано та розморожено 285 ембріонів 3-ї доби культивування. Після розмороження добре перенесли кріоконсервацію 221 ембріон (77,5%). На ЕТ, який відбувся в день розморожування, було відібрано 178 ембріонів (62,4%) від загальної кількості. Середня кількість ембріонів на ЕТ склала 2,5 ембріона на пацієнтку. Вагітність зафіксована у 32 пацієнток (45,6%), з яких у 26 пацієнток (37,1%) вагітність розвивалася, у 6 пацієнток була виявлена біохімічна активність (8,5%).

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що культивування ембріонів 3-ї доби розвитку після вітрифікації до стадії бластоцисти дає можливість відібрати найбільш перспективні ембріони для ЕТ. Такі ембріони зберегли життєздатність і їхня метаболітична активність не порушена, а потенціал розвитку та імплантації не поступається свіжим.

Це дає можливість значно покращити результативність циклів ДРТ з використанням кріоконсервованих ембріонів 3-ї доби розвитку до стадії бластоцисти у пацієнток з негативним результатом на свіжих ембріонах.

ВИСНОВКИ

Культивування розморожених ембріонів після кріоконсервації до 5-го дня (стадії бластоцисти) дає можливість відібрати ембріони, які зберегли високий потенціал розвитку та імплантації. Це суттєво підвищує відсоток позитивних результатів в циклах ДРТ з використанням кріоконсервованих ембріонів.

Целесообразность дальнейшего культивирования криоконсервированных эмбрионов третьего дня развития при неудачных предыдущих попытках использования вспомогательных репродуктивных технологий

Ю.П. Вдовиченко, И.Е. Палыга, К.В. Граждан

Авторы обосновывают целесообразность дальнейшего культивирования криоконсервированных эмбрионов третьего дня развития до стадии бластоцисты при неудачных предыдущих попытках использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Это дает возможность оценить качество эмбрионов, а также провести селекцию наиболее перспективных эмбрионов, учитывая высокий потенциал развития и вероятность имплантации, что невозможно при эмбриотрансфере (ЭТ) криоконсервированных эмбрионов, размороженных в день переноса. Исследованы криоконсервированные эмбрионы 125 пациенток, беременность с применением криоконсервированных эмбрионов, достигших стадии бластоцисты, наблюдалась в 49% случаев, на эмбрионах 3-го дня культивирования, ЭТ которых осуществляли в день разморозки, беременность наблюдалась в 37,1% случаев. Полученные данные свидетельствуют об улучшении результативности циклов ВРТ с использованием криоконсервированных эмбрионов, достигших стадии бластоцисты.

Ключевые слова: *криоконсервированные эмбрионы, бластоцисты, витрификация, беременность после ВРТ.*

The expedience of further cultivation cryopreserved third-day evoluted embryones in unsuccessful attempts of ART

Y.P. Vdovichenko, I.E. Palyga, K.V. Hrazhdan

The authors substantiate the expedience of further cultivation cryopreserved third-day evoluted embryones to the stage of blastocyst in unsuccessful attempts of ART. It gives the opportunity to estimate the quality of embryones and make selection of the most perspective ones regarding to the high potential of development and likely implantation which is impossible in embrio transfer (ET) of cryopreserved unfreeze one-day embryons. Was researched 125 of patients with cryopreserved embryones, the pregnancy using the cryopreserved embryones, which achieved the stage of blastocyst, was in 49%, on embryones of the third day of cultivation, which ET was in the day of unfreeze, was observed in 37,1% of cases. The obtained data shows improvement in results of the APT cycles with using cryopreserved embryones of the third day of evolution, which achieved the stage of blastocyst.

Key words: *cryopreserved embryones, blastocyst,vitrification, the pregnancy after ART.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Choi D., Chung H., Lim J., Ko J., Yoon T., Cha K. Pregnancy and delivery of healthy infants developed from vitrified blastocysts in an IVF–EF program // Fertil.Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 838–839.

2. Choi D., Chung H., Lim J., Ko J., Cha K, Hong S, Lee S., Han S. In vitro blastocyst formation of human oocytes obtained from unstimulated and stimulated cycles after vitrification at various maturational stages // Fertil.Steril. – 2000. – Vol. 73. – P. 545–551.

3. El-Danasouri I., Selman H. Successful pregnancies and deliveries after a simple vitrification protocol for day 3 human embryos // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76. – P. 400–402.

4. Kuleshova L., Gianaroli L., Magli C., Ferraretti A., Trounson A. Birth following vitrification of small number of human oocytes // Hum.Reprod. – 1999. – Vol. 14. – P. 3077–3079.

5. Selman H., El-Danasouri I. Pregnancies derived from vitrified human zygotes // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77. – P. 422–423.

6. Trounson A. Preservation of human eggs and embryos // Fertil. Steril. – 1986. – Vol. 46. – P. 1–12.

7. Горбунов Л.В. Оценка жизнеспособности эмбрионов и эффективности технологии их криоконсервирования // Проблемы криобиологии. – Харьков. – 2003. – № 4. – С. 35–40.

8. Горбунов Л.В., Бучацкий Л.П. Криоконсервация половых клеток и эмбрионов. – К.: Издательско-полиграфический центр "Киевский университет», 2005. – 325 с.

Женщины и вес: история борьбы

Еще 100 лет назад европейки были намного стройнее и ниже, чем современные женщины. У киевской коллекционерки старинной одежды Марины Ивановой в коллекции сотни платьев, так вот для них сейчас невозможно купить манекены – нужно делать на заказ. Даже самые-самые худышки вряд ли натянули бы на себя наряды вековой давности – они в талии от 40 до 50 см. Рост владелиц старинных костюмов был около 1,5 метра. Да и размер обуви, по современным представлениям, – детский… Современные женщины, конечно же, не стремятся к таким стандартам, но бесконечно ведут борьбу с лишними килограммами. И несмотря на все усилия, пока проигрывают.

По данным одного из отечественных исследований, нормальную массу тела имеют около 16% украинских женщин, у 30% регистрируется наличие лишних килограммов и у 54% – ожирения различной степени. Кстати, мужчин с ожирением, по отечественной статистике, в два раза меньше! То есть, женщинам не кажется, что у них проблемы с весом – это действительно так. И борьба с лишними килограммами на самом деле является одним из важных «женских вопросов». Причем представительницы прекрасного пола скорее озабочены внешним видом и невозможностью надеть любимую одежду, чем угрозами для здоровья. Страх перед развитием метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа или сердечно-сосудистых заболеваний для них на втором месте. Впрочем, независимо от мотивации, у женщин во многих странах мира в лексиконе присутствует слово «диета». А это означает, что история диетологии – это в значительной мере история женского здоровья.

Еще Гиппократ считал, что лечение должно заключаться в том, чтобы в разные стадии болезни уметь правильно выбрать пищу в количественных и качественных отношениях. Римский врач Асклепиад **(128–56 до н.э.)**, который считается основоположником диетологии, рассматривал действенное лечение, состоящее главным образом из диеты. Совместно с учениками он подробно разработал указания по использованию пищевых веществ при лечении разных болезней. Большое внимание вопросам питания больных уделял римский врач Гален. Развитие диетологии в современном смысле началось **в XVII веке**, но особенно активно идея о связи питания и здоровья развивалась со второй половины **XIX века. В начале XX столетия** в России, например, уже были открыты первые клиники лечебного питания. Впрочем, тогда еще не было такой острой необходимости бороться с избыточной массой тела. Внимание уделяли в основном лечебным свойствам того или иного рациона.

В 30-х годах XIX века пресвитерианский священник Сильвестр Грэм предлагал применять ограничительную диету для искоренения таких грехов, как обжорство, сексуальные желания и прочие аморальности. Священник также напоминал, что нарушение питания приводит к различным болезням.

В 1878 году, к моменту смерти автора труда «Письмо о тучности» Уильяма Бантинга, его диетические идеи получили невероятную популярность. Сам Бантинг избавился от 20 кг, отказавшись от картошки и макарон. В своей работе он настаивал на необходимости исключить из рациона еду, содержащую много сахара и крахмала. Наши современницы, ведущие борьбу с лишним весом, активно используют эту рекомендацию, даже не зная имени ее автора.

Уильям Бантинг (1797–1878)

Измерять калорийность различных групп продуктов предложил химик Вильбур Этуотер **в 1890 году**.

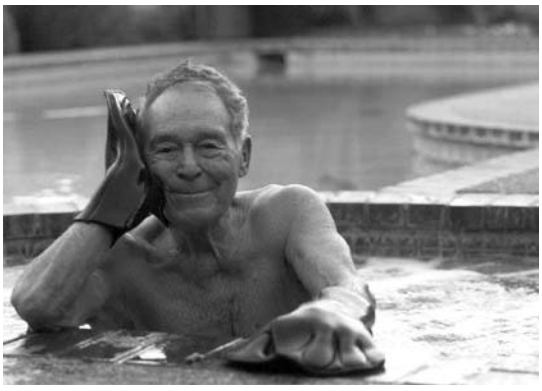
В 1896 году впервые в средствах массовой информации начали рекламировать препараты для уменьшения массы тела. В конце позапрошлого века для этой цели использовали слабительные средства, мышьяк, стрихнин, стиральную соду и английскую горькую соль.

В начале 1900-х химик из Йельского университета (США) Рассел Читтенден вспомнил о предложении своего коллеги Этуотера об измерении калорий в продуктах. Калория – количество тепла, необходимое для повышения температуры 1 г воды на 1 °С. Измерение калорий хорошо подходит для определения как энергетической ценности еды, так и энергии, потраченной на физические упражнения. Начинается эпоха подсчета калорий, которая будет длиться несколько десятилетий. Первая книга («Диеты и здоровье с разгадкой калорий»), которая пропагандирует подсчет калорий и соблюдение калоража как метод уменьшения массы тела, вышла в **1917 году**, ее автор – доктор Лулу Хант Петерс.

В 40-х годах XX века получила распространение идея врача Альфреда Пеннингтона о том, что для уменьшения массы тела необходимо употреблять жиры. Автор теории предполагал, что когда организм метаболизирует жиры, он не в состоянии метаболизировать углеводы, и при обильном употреблении жиров потребляемые углеводы исключают из энергетического обмена.

В середине прошлого столетия получила популярность идея о том, что люди набирают вес от тоски, депрессии, личной неустроенности и сексуальной неудовлетворенности.

В 1961 году популярным стал первый гуру диетологии Джек ЛаЛанн. Он ведет собственную телепрограмму, разрабатывает физические упражнения для похудения и оборудование для занятий физкультурой, выдумывает диетические напитки, пишет книги и внедряет концепцию низкожировой кухни. Джек ЛаЛанн был и остается идеальным образцом для своих последователей, прожив 96 активных лет.



Джек ЛаЛанн (1914–2011)

В 1966 году появилось первое сообщение о диете Роберта Аткинса, хорошо известной по сей день. Автор предлагал активно потреблять жирное мясо и насыщенные жиры.

В 1972 году в средствах для похудения, которые отпускают в США без рецепта, был обнаружен фенилпропаноламин, алкалоид, теперь запрещенный во многих странах мира.

Заменитель сахара аспартам, широко используемый по сей день, появился на рынке США и Великобритании **в 1981 году**, хотя был изобретен **в 1965-м**. Сейчас на упаковках продуктов маркируется как Е951. Аспартам примерно в 160–200 раз слаще сахара, не имеет запаха, хорошо растворим в воде. Несмотря на то, что этот подсластитель, как углеводы и белки, имеет калорийность 4 ккал/г, для создания сладкого вкуса необходимо небольшое количество аспартама, поэтому его вклад в калорийность пищи не принимают в расчет. Интересно, что 100% исследований, финансированных промышленностью, пришли к выводу, что аспартам безопасен, в то время как 92% независимо финансируемых исследований и отчетов определили, что аспартам является потенциальным источником вредных эффектов. Одно известно точно: его нельзя употреблять в пищу людям с фенилкетонурией.

В 1994 году у мышей с «геном ожирения» обнаруживают лептин – гормональное вещество, вырабатываемое жировой тканью и способное регулировать жировой обмен. Несколько лет наука увлечена изучением этого феномена, надеясь дать худеющим шанс на осуществление цели.

АСПАРТАМ

В конце 90-х годов XX века получают распространение хирургические методы борьбы с лишним весом. Они имеют множество побочных эффектов, однако для людей с морбидным ожирением часто оказываются единственным способом спасения от убийственных лишних килограммов.

Современная диетология предлагает женщинам в борьбе с лишними килограммами множество средств. Но главной остается одна рекомендация: здоровый режим питания должен стать образом жизни. Только в таком случае «изгнанные» килограммы не вернутся и не «приведут с собой» новых. Далеко не все представительницы прекрасного пола готовы отказывать себе во вкусненьком. Кстати, по статистике женщины и врут-то в основном о количестве съеденного, особенно – сладкого, приуменьшая число употребленного печенья и пирожных. Впрочем, почти всем приходится выбирать: сладости или здоровье.

ЗАЧАТИЕ ДЕТЕЙ В ПРОБИРКЕ И ВРЕМЯ ГОДА: ОБНАРУЖЕНА СВЯЗЬ

Тысячи женщин ежегодно становятся матерями благодаря процедуре экстракорпорального оплодотворения, однако на ее эффективность могут влиять самые различные факторы – включая и погоду за окном лаборатории.

Вспомогательные репродуктивные технологии стали почти обыденным явлением – практически в любой стране есть несколько клиник, сотрудники которых помогают обрести радость материнства многим женщинам. Однако эффективность таких процедур все еще недостаточно высока – она редко превышает 50% и зависит от влияния очень многих факторов.

По этой причине открытие индийских ученых имеет большое значение, так как позволяет повысить шансы на наступление беременности и рождение ребенка с помощью простого смещения во времени даты предполагаемого зачатия с помощью таких технологий.

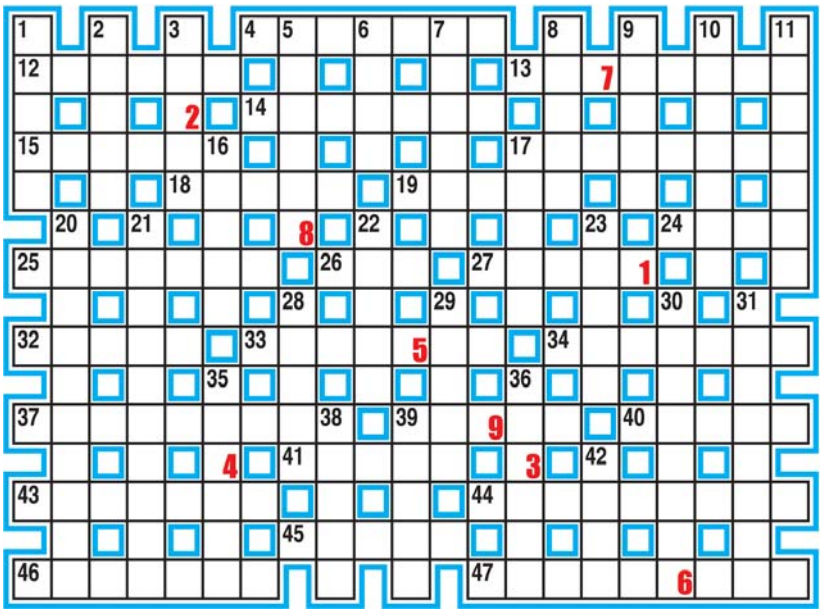
Сотрудники центра репродуктивной медицины в индийском городе Хайдарабад (Kamineni Fertility Center in Hyderabad, India) анализировали результаты 10 ранее выполненных исследований посвященных результативности процедур ЭКО и другой распространенной методики – внутриплазматической инъекции сперматозоида.

Они обнаружили, что результативность обеих репродуктивных технологий в значительной мере зависела от времени года. Так, летом беременность у пациенток наступала в среднем лишь в 18% случаев, зимой – в 21%, а наиболее высокими эти показатели были весной (27%) и осенью: успехом заканчивались в среднем 24% попыток.

"Возможно, негативное влияние на результаты использования вспомогательных репродуктивных технологий оказывали такие факторы как высокая загрязненность воздуха летом и дефицит солнечного света зимой", – полагает руководитель исследования профессор Шрисайлеш Виттхала (Srisailesh Vitthala).

http://www.health-ua.org

КРОССВОРД



1	2	3	4	5	6	7	8	9

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 offfice@zdr.kiev.ua **до 31 декабря 2012 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» №7/2012

1. Бабенко Л.Ю., г. Киев
2. Вагайцев В.В., г. Харьков
3. Давидченко М.С., г. Донецк
4. Лавриненко И.С., г. Луганск
5. Шабаев О.П., г. Сумы

Первые пять счастливчиков, кто правильно разгадает кроссворд, получат приз – банное полотенце

ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

4. Медленно прогрессирующий рак кости.
12. Острое гнойное воспаление сальной железы века.
13. Чирей.
14. Тонкая серозная оболочка полости живота, имеет гладкую, блестящую однородную поверхность.
15. Жидкий экстракт и отвар коры этого кустарника назначают в акушерско-гинекологической практике при маточных кровотечениях, в послеродовом периоде, для предупреждения выкидыша при начинающемся аборте, при болезненных и обильных менструациях.
17. Острое инфекционное заболевание с гипертонусом скелетных мышц, периодически наступающими судорогами, повышенной возбудимостью, явлениями общей интоксикации, высокой летальностью.
18. Одноклеточный паразит, возбудитель дизентерии.
19. Патологическая полость в тканях или органах, имеющая стенку и содержимое.
24. Сужение зрачка.
25. Болезнь обмена веществ, при котором соли мочевой кислоты откладываются в суставах.
26. Водная процедура.
27. Необходимый микроэлемент. Вместе с натрием регулирует водный баланс в организме и нормализует ритм сердца.
32. Изобретатель термоса.
33. Неукротимое обжорство.
34. Синюшное пятно на коже, появившееся в результате длительного воздействия низкой температуры и повышенной влажности воздуха.
37. Антисептическое средство с высоким содержанием серебра.
39. Состояние длительного стойкого возбуждения нервных центров и мышечной ткани, не сопровождающегося утомлением.
40. Эта пресноводная рыба, одна из самых древних на Земле, чемпион по содержанию натрия. Его полноценный, содержащий все аминокислоты, белок легко усваивается организмом, а икра очень полезна для нормализации кровяного давления и обмена веществ.
41. Камера для выхаживания недоношенных и больных новорожденных, обеспечивающая защиту от внешней среды, нужную температуру, подачу кислорода.
43. Бумажный вид экспресс-тестирования факта зачатия.
44. Итальянский хирург. Его именем назван иглодержатель, хирургический инструмент для удерживания прямых хирургических игл при сшивании сухожилий; имеет сложный изгиб одной из рукояток, что повышает удобство обращения с инструментом.
45. Лабораторный сосуд.
46. Государство в Азии, занимает ведущее место в мире по результатам и качеству лечения широкого круга заболеваний.
47. Парусное или моторное судно, состоящее из двух корпусов.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Нижняя задняя часть ноги.
2. Вечнозеленый куст - паразит, отвар из листьев которого применяется при воспалении матки, при белях, а также прекрасно помогает женщине после родов значительно увеличить лактацию.
3. Древнеримская богиня брака и рождения, материнства, женщин и женской производительной силы.
5. Побочный продукт мукомольного производства. Регулирует работу кишечника, улучшает микрофлору толстой кишки, способствует выведению холестерина, снижению сахара в крови.
6. Нематериальная составляющая личности, её внутренний мир.
7. То же, что кора головного мозга.
8. Излишняя торопливость.
9. Полость в больном зубе.
10. Воспаление парауретральных желез у женщин.
11. Виноградный сахар.
16. Воскоподобное вещество, образующееся в пищеварительном тракте кашалотов. Высоко ценится в парфюмерии как фиксатор ароматов, в традиционной медицине и в гомеопатии.
17. Реакция на действительно имеющуюся внешнюю опасность.
20. Операция образования искусственного влагалища.
21. Общее название опухолей эпендимы, эпителия сосудистого сплетения головного мозга, шишковидного тела, состоящих из зрелых ганглиозных клеток или нейробластов.
22. «Горный воск». Применяется как внутренне, так и наружно для лечения эрозии, мастита, климакса, а также избавляет от растяжек.
23. Контактное средство для корректировки зрения.
28. Первичный волосяной покров.
29. Искривление верхнего отдела позвоночника.
30. Часть тела от копчика до ребер у человека.
31. Эндометрий.
35. Лапароскопический «разрез».
36. Сухопарость.
38. Старинная альтернатива гипсовой повязке.
39. Характерная окраска звука, голоса, инструмента.
42. Горькая кора, средство от малярии.

Йодомарин®

ЙОДОМАРИН - ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!

Йодомарин забезпечує повноцінний розумовий та фізичний розвиток дитини

ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ЙОДУ №1 в Україні

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Перед застосуванням порадьтеся з лікарем або фармацевтом, ознайомтесь з інструкцією.
Р.П. № UA/0156/01/01, Р.П. № UA/0156/01/02
Виробник: Берлін-Хемі Менаріні

Тільки для службового використання співробітниками

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією

Матеріали для спеціалістів охорони здоров'я під час проведення конференції

Впевнений шлях подолання антибіотикорезистентності

Гепацеф комбі 2.0 г №1 – перший вітчизняний цефалоспорин III покоління (цефоперазон), захищений інгібітором β-лактамаз – сульбактамом[1].

- Сульбактам не тільки інактивує β-лактамази, але і потенціює бактерицидну активність цефоперазону[2] .
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи Enterobacter spp., Bacteroides fragilis, Serratia marcescens і Acinetobacter spp.[3]
- Природна активність проти синегнійної палички і неферментуючих бактерій[2].

Р. П. UA/1075/01/01

ГЕПАЦЕФ КОМБІ
Gepacef comby

Склад: *cefoperazone, sulbactam;*
1 флакон містить стерильної суміші цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон – 1,0 г та сульбактам – 1,0 г.
ПОКАЗАННЯ. У вигляді монотерапії для лікування інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів); інтраабдомінальні інфекції (перитоніт, холецистит, холангіт та ін.); інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів); септицемія; менінгіт; інфекції шкіри і м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату та/або пеніцилінів, цефалоспоринів.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Гепацеф комбі призначений для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Застосування. Рекомендована добова доза у дорослих Гепацефу комбі становить 2-4 г. кожні 12 годин у рівномірно розподіленій дозі.
МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. *Місцеві реакції:* біль у місці ін'єкції, флебіт у місці інфузії (при введенні через внутрішньовенний катетер). Алергічні реакції: макулопапульозний висип, кропив'янка, свербіж, гарячка, синдром Стівенса-Джонсона, анафілактичний шок. (Повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування)
Інформація подано відповідно до інструкції препарату Гепацеф комбі.

1. За даними ТОВ Моріон станом на 1 жовтня 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).
2. Згідно інструкції до препарату Гепацеф комбі.
3. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия//Руководство для врачей, Москва, 2009, стр.62.

Інформація про лікарський засіб виключно для лікарів та фармацевтів.
Для використання у професійній діяльності.
До складу Корпорації «Артеріум» входять ВАТ «Київмедпрепарат» і АТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM